

Estudio observacional según práctica clínica de la actividad movilizadora de un biosimilar de factor estimulante de colonias de granulocitos en pacientes con linfoma o mieloma candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA DE MADRID**

Tesis Doctoral 2013

C. Javier Anguita Velasco

PROYECTO DE TESIS DOCTORAL

DOCTORANDO: JAVIER ANGUITA VELASCO

DIRECTOR DE LA TESIS: José Luís Díez Martín, Profesor Asociado, Jefe de Servicio de Hematología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

CODIRECTOR DE LA TESIS: Ismael Buño Borde, Facultativo especialista, Investigador Senior, Servicio de Hematología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

TUTOR DEL DPTO. MEDICINA: Rafael Cabrera Marín, Profesor Titular, Jefe de Servicio de Hematología, Hospital Universitario Puerta de Hierro.

DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

TITULO

Estudio observacional según práctica clínica de la actividad movilizadora de un biosimilar de factor estimulante de colonias de granulocitos en pacientes con linfoma o mieloma candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

Tesis doctoral presentada para optar al grado de Doctor en Medicina por la Universidad Autónoma de Madrid.

Javier Anguita Velasco

e-mail: javier.anguita@salud.madrid.org

Agradecimientos

A mis directores de tesis, José Luís e Ismael por sus sabios consejos y apoyo incondicional.

A mis compañeras Cristina, Ana y Mariana, por su apoyo y ánimo constante con este proyecto.

A Carmen por estar ahí constantemente. Eres un ejemplo de capacidad de trabajo. Sin tu ayuda este proyecto y muchos otros no habrían sido posibles.

Al resto de compañeros del Servicio de Hematología.

A Alfonso donde quiera que estés.

A toda mi familia. A mis padres por haberme apoyado durante toda mi vida y enseñarme la filosofía del esfuerzo; a mis hermanos David y Álvaro por su apoyo y cariño constantes.

A Estrella y mis hijas, Elena, María y Marta, que han aguantado mucho y más con este proyecto. Estrella, gracias. Llevamos ya mucho tiempo juntos y cada día que pasa me doy cuenta de lo que ha significado tu apoyo y ánimo incondicionales. Sin éstos y sin ti no podría haber llegado hasta aquí.

Índice

ÍNDICE

1. ABREVIATURAS.....	9
2. RESUMEN	11
3.1 Células madre hematopoyéticas y progenitores hematopoyéticos.....	14
3.2 Identificación y cuantificación de progenitores hematopoyéticos.....	15
3.3 Movilización de los progenitores hematopoyéticos	17
3.4 Fisiología de la movilización de los progenitores hematopoyéticos.....	17
3.5 El SDF-1/CXCR4 juega un papel fundamental en la movilización y circulación de las células madre hematopoyéticas	18
<i>Efecto de otras moléculas de adhesión en la movilización de las CMH</i>	20
3.6 Cinética de la movilización de las CMH	21
3.7 Técnicas de recolección de progenitores hematopoyéticos	21
3.8 Aplicaciones clínicas de la movilización	24
3.9 Celularidad de progenitores hematopoyéticos necesaria para el trasplante.....	24
3.10 Movilización con citoquinas en monoterapia y combinando citoquinas y quimioterapia.....	25
<i>Efecto de la combinación de la quimioterapia mielosupresora con el G-CSF</i>	26
3.11 Factores que afectan a la movilización de los PHSP	30
<i>Factores asociados con una pobre movilización</i>	31
3.12 Los medicamentos biosimilares	33
<i>La regulación de los medicamentos biosimilares en Europa</i>	33
<i>Fabricación y comercialización de medicamentos de origen industrial</i>	34
<i>Medicamentos genéricos frente a biosimilares</i>	35
3.13 G-CSF biosimilar Zarzio® en la movilización de PHSP	37
4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	41
4.1 Hipótesis	42
4.2 Objetivos	42
Pacientes y métodos	45
5. PACIENTES Y MÉTODOS	46
5.1 Diseño del estudio.....	46
5.2 Selección de pacientes.....	47
5.3 Protocolos para la movilización, obtención y procesamiento de los progenitores hematopoyéticos.....	48
5.4 Evaluación basal de los pacientes en el momento de la movilización.....	54
5.5 Desarrollo del estudio y evaluación de la respuesta.....	54
5.6 Acontecimientos adversos.....	57
5.7 Análisis económico de la movilización con el G-CSF.....	61
5.8 Análisis estadístico	62
5.9 Aspectos éticos	63
6. RESULTADOS	67
6.1 Número de pacientes	67
6.2 Características demográficas.....	70
6.3 Diagnóstico de los pacientes.....	70
6.4 Tratamiento quimioterápico previo a la movilización y esquema de movilización	70
6.5 Situación de la enfermedad previa a la movilización	71
6.6 Dosis administrada de Filgastrim y resultados de la recogida de PHSP.....	72
6.7 Efectos adversos	78

6.8. Recuperación hematológica (prendimiento).....	79
6.9 Análisis multivariable de la movilización para obtener $>2,5 \times 10^6$ células CD34+/Kg de receptor el 1 ^{er} día de aféresis.....	80
6.10 Análisis económico del Filgrastim biosimilar Zarzio® frente al del Filgrastim de referencia Neupogen®.....	81
7. DISCUSIÓN	83
7.1 Interpretación de los resultados	85
7.2 Bondades del estudio.....	89
7.3 Seguridad.....	90
7.4 Impacto económico	92
8. CONCLUSIONES	95
9. BIBLIOGRAFÍA.....	97
10 ANEXOS.....	111
10.1 Dictamen del Comité de Ética de la Investigación Clínica (CEIC).....	111
10.2 Resolución de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.....	112
10.3 Cuaderno de recogida de datos (CRD)	113

Abreviaturas

1. ABREVIATURAS

Listado de abreviaturas por orden de alfabético:

BFU-E: Unidades formadoras de colonias eritroides “explosivas”
CEIC: Comité ético de investigación clínica
CFU-GEMM: Unidades formadoras de colonias de granulocitos-eritrocitos-macrófagos-megacariocitos
CFU-GM: Unidades formadoras de colonias de granulocitos-macrófagos
CG: Catepsina G
CHOP: Ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona
CMH: Células madre hemopoyéticas
CRD: Cuaderno de recogida de datos
CTD: Documento técnico común
DHAP: Cisplatino, citarabina, y dexametasona
EBMT: Grupo Europeo para el Trasplante de Médula Ósea
EMA: Agencia Europea del Medicamento
ESHAP: Etopósido, citarabina, cisplatino, y prednisona
G-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos
GM-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos
ICE: Ifosfamida, carboplatino y etopósido
NE: Elastasa neutrofílica
PH: Progenitores hemopoyéticos
PHSP: Progenitores hemopoyéticos de la sangre periférica
PVL: Precio oficial de venta de los laboratorios farmacéuticos
RHAMM: Receptor de la movilidad mediada por hialurónico
SCF: “Stem cell factor”, factor de las células madre
SDF-1: Factor derivado de las células estromales
SEE: Sociedad española de epidemiología
SP: Sangre periférica
VAD: vincristina, doxorrubicina, y dexametasona
VCAM-1: molécula-1 de adhesión celular vascular
VLA-4: Antígeno 4 muy tardío

Resumen

2. RESUMEN

El factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) o Filgrastim recombinante humano es ampliamente usado para la movilización a la sangre periférica (SP) de los progenitores hematopoyéticos (PH) CD34+ en los pacientes candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (PHSP), particularmente con linfoma y mieloma. En el año 2008, el Filgrastim biosimilar Zarzio® (Sandoz®, Alemania) fue aprobado por la agencia europea del medicamento (EMA) para todas las indicaciones clínicas del Filgrastim de referencia Neupogen® (Amgen®, CA, USA). Para esta aprobación se realizó un estudio clínico (de acuerdo al método abreviado exigido por la EMA para este tipo de fármacos) fase III en una sola indicación (neutropenia postquimioterapia en cáncer de mama) de comparabilidad frente al Filgrastim de referencia Neupogen®. Por este motivo existe una experiencia muy limitada en la aplicación clínica de este biosimilar para la movilización de PHSP y su posterior empleo en el trasplante autólogo. Éste es un estudio unicéntrico observacional retrospectivo postautorización del uso de Filgrastim biosimilar Zarzio® bajo indicación clínica, de forma consecutiva para el primer intento de movilización de los PHSP de los pacientes con linfoma y mieloma candidatos a trasplante autólogo. Las variables analizadas fueron, características basales de los pacientes, capacidad movilizadora de células CD34+ (número de casos que obtienen $>2 \times 10^6$ células CD34+/Kg de peso de receptor en la movilización), número de días de G-CSF administrados, número de células CD34+, leucocitos y plaquetas en la SP el día de la primera aféresis, clonogenicidad in vitro (CFU-GM), número de aféresis realizadas, número total de células CD34+ colectadas/Kg de peso de receptor, número de casos que

obtuvieron más de $2,5 \times 10^6$ /Kg de peso de receptor en la primera aféresis, preinducción hematológica postrasplante, efectos adversos (seguridad) y costes del fármaco. Los resultados de estas variables se compararon con una cohorte histórica en la que se empleó el Filgrastim de referencia Neupogen® en la misma indicación y con la misma protocolización. Se analizaron 27 casos en el grupo de Zarzio® frente a 51 casos en el de Neupogen®. La comparación entre los 2 grupos de pacientes no encontró diferencias significativas en ninguna de las variables de resultado estudiadas excepto en el los días de preinducción de neutrófilos mayores de 0,5 y $1,0 \times 10^9$ /L a favor de Zarzio®. No se detectó ningún efecto adverso diferente a lo conocido previamente con la experiencia del Filgrastim de referencia Neupogen®. Los dolores óseos y la astenia fueron los efectos adversos más frecuentemente referidos y de mayor intensidad de forma similar a lo esperado con Neupogen®. Por lo tanto, el presente trabajo demuestra que dentro de las condiciones de nuestro estudio el Filgrastim biosimilar Zarzio® es comparable términos de eficacia y seguridad al Filgrastim de referencia Neupogen®. Según los precios de venta de los laboratorios farmacéuticos (PVL) y de la farmacia del H. Gregorio Marañón, , el empleo del biosimilar Zarzio® produjo un ahorro promedio desde un 36,4% hasta un 68,25% atendiendo al PVL y la farmacia del Hospital respectivamente. Teniendo en cuenta la comparabilidad de los dos fármacos, el empleo de Zarzio® representaría un importante ahorro que podría servir para incluir más pacientes con el mismo coste actual o podría emplearse como una forma de liberación de recursos para el empleo de nuevos fármacos o procedimientos de mayor coste.

Introducción

3. INTRODUCCIÓN

El tratamiento con dosis altas de quimioterapia se ha convertido en una estrategia importante para una buena parte de las neoplasias hematológicas. Dado que estos regímenes son mieloablativos, la infusión de progenitores hemopoyéticos (PH) de sangre periférica (PHSP) autólogos se ha empleado para conseguir una rápida y sostenida recuperación hematológica.

En el pasado se empleaba la infusión de médula ósea en este tipo de tratamientos pero debido a una recuperación hematológica más rápida, el tratarse de un procedimiento menos invasivo y a su facilidad de obtención, los PHSP han desplazado completamente a la médula ósea para el soporte de las dosis altas de quimioterapia.¹⁻³

3.1 Células madre hematopoyéticas y progenitores hematopoyéticos

Las células madres hematopoyéticas (CMH) son células con capacidad de autorenovarse y de producir otras células progenitoras más diferenciadas. Los progenitores hemopoyéticos, en sentido estricto, se refieren a células sin la capacidad de autorenovación, manteniendo la capacidad de diferenciación. Sin embargo en la mayoría de los trabajos sobre movilización y trasplante estos dos términos se emplean indistintamente. La primera vez que se describió la posibilidad de reconstitución hematopoyética empleando los PHSP fue en 1980 ampliándose con otros trabajos en 1985 y 1986.⁴⁻⁸

3.2 Identificación y cuantificación de progenitores hematopoyéticos

Las células madre hematopoyéticas expresan en su membrana CD34 y Thy 1 en niveles altos y CD117 (c-kit) a baja intensidad. Igualmente, no expresan marcadores de línea ni CD38. La posibilidad de movilizar estas células para su posterior recolección en los productos de aféresis con intención de que induzcan una reconstitución completa de estas células en la médula ósea, depende del contenido tanto de las células madre hematopoyéticas como de los progenitores hematopoyéticos. En el contexto del trasplante hemopoyético esta cuantificación se ha realizado mediante diferentes métodos. Las células iniciadoras de cultivos a largo (LTICC) plazo se han utilizado para medir la capacidad de las células movilizadas para reconstituir la médula ósea, pero este ensayo consume mucho tiempo y está sujeto a una gran variabilidad entre los distintos laboratorios. Por otro lado los ensayos funcionales que miden las células comprometidas hacia alguna línea celular como pueden ser las unidades formadoras de colonias de granulocitos-macrofagos (CFU-GM), las CFUs de granulocitos-eritrocitos-macrofagos-megacariocitos (CFU-GEMM), y las BFU eritroides (BFU-E) se han correlacionado con el tiempo de prendimiento o de injerto.⁹⁻¹² No obstante este tipo de cultivos no esta exento de cierta manipulación y procesamiento técnico que lleva a una falta de estandarización por lo que los resultados de distintos laboratorios son difíciles de comparar.

Un paso definitivo en este terreno ha sido poder cuantificar las células CD34+ en los productos de aféresis y demostrar su correlación con la capacidad de repoblación de la médula ósea. Se ha podido demostrar que la cantidad de células CD34+ se correlaciona con las CFU-GM, BFU-E, y las CFU-GEMM así como con el

tiempo para el prendimiento de neutrófilos y plaquetas.¹²⁻¹⁵ La cuantificación de las células CD34+ por citometría de flujo también está sometido a complejidad técnica significativa por lo que se han realizado esfuerzos importantes para conseguir su estandarización y reducir las posibles variaciones entre los diferentes laboratorios.^{16,17}

Algunos trabajos han intentado identificar qué subpoblación dentro de las células CD34+ es la más importante para la reconstitución hematopoyética. Entre otras, se han estudiado las subpoblaciones CD34+CD33-, CD34+CD33+ o las CD34+CD38-^{12,15,18-21} En un trabajo se ha observado que la subpoblación CD34+CD33- se correlaciona mejor con el prendimiento de plaquetas que el total de CD34+.¹⁹ Se ha descrito que la población de CD34 total se correlaciona con el prendimiento plaquetario precoz, siendo la subpoblación CD34+CD38- la que predeciría el prendimiento plaquetario a largo plazo.²²

El marcador CD133+ se han presentado como indicador temprano de las células progenitoras con un alto potencial de regeneración hematológica en modelos de ratones NOD/SCID²³ y como una población con altas tasas de proliferación y distribución de progenitores primitivos en humanos²⁴. Por ello se ha estudiado en la movilización de PH encontrando una buena correlación entre la cantidad en sangre periférica y la encontrada en los productos de aféresis²⁵, sin embargo, la implicación que tiene esta subpoblación sobre el prendimiento hematológico aún no se ha determinado.^{24,26}

3.3 Movilización de los progenitores hematopoyéticos

En situación basal, en la sangre periférica (SP) se pueden encontrar progenitores hematopoyéticos en una proporción de 100 células por ml de sangre total. Esta cantidad tan pequeña hace que el proceso de obtención de PHSP sea complejo y laborioso. Este hecho es el que ha influido en el que se busquen procedimientos que permitan incrementar esta proporción. De esta forma se han desarrollado métodos para movilizar estas células desde la médula ósea a la SP para su recolección y uso clínico.

Los trabajos de Abrahams et al.⁴ y de Richman et al.²⁷ demostraron un incremento de los PHSP tras la administración de quimioterapia en modelos animales. Más tarde, Socinski et al. y Gianni et al. Comprobaron este hecho en pacientes después de la administración de citoquinas.^{4,9,10,27}

3.4 Fisiología de la movilización de los progenitores hematopoyéticos

Las células madre hematopoyéticas se encuentran en la médula ósea de una forma altamente organizada dentro de un microambiente con características tridimensionales compuesto por las células estromales y por una matriz extracelular rica en fibronectina, colágeno y proteoglicanos. Los osteoblastos parecen jugar un papel protagonista en la función de las CMH mediante la interacción física entre estos dos tipos de celulares en el interior de un nicho llamado nicho osteoblástico.²⁸ Otro subgrupo de CMH se encuentra muy próximo a las células endoteliales sinusoidales representando el nicho endotelial o vascular.²⁹ Se considera que cada uno de estos nichos regula el tráfico de las CMH, así como las funciones básicas de supervivencia, proliferación, autorenovación y

diferenciación. Para entrar en la circulación sanguínea, las CMH tienen que pasar a través de la barrera vascular (llamada barrera médulo-sanguínea). Esta barrera está compuesta por células endoteliales, una membrana basal y una capa de células adventicias.

Se ha relacionado a un gran número de moléculas de adhesión con el tráfico (movilidad) de las CMH. Éstas incluyen el factor derivado de las células estromales (SDF-1/CXCL12), el antígeno 4 muy tardío (VLA-4 o la alfa4-integrina), el c-kit, el CD62 ligando (CD62-L), las selectinas P y E, y el CD44.³⁰⁻³³ Adicionalmente a estas moléculas de adhesión, un gran número de proteasas asociadas a célula, incluyendo la elastasa neutrofílica (NE), la catepsina G (CG), la metaloproteasa 9 (MMP-9 o gelatinasa B) y el CD26 (dipeptidilpeptidasa IV), se han implicado en la liberación de las CMH desde la médula ósea a la SP rompiendo las uniones con las moléculas de adhesión antes mencionadas.

3.5 El SDF-1/CXCR4 juega un papel fundamental en la movilización y circulación de las células madre hematopoyéticas

Existe una sólida evidencia de que la interacción entre el SDF-1 con su correspondiente receptor, CXCR4, provoca señales celulares que regulan la circulación de las CMH de la médula ósea. El SDF-1 es una quimioquina CXC expresada por las células estromales y los osteoblastos de la médula ósea.³⁴ SDF-1 es un potente agente quimiotáctico para las CMH y regula la supervivencia, la adhesión, y el ciclo celular de las CMH. Las elevaciones de los niveles SDF-1 en la sangre tras la administración de SDF-1 o mediante la inyección de vectores adenovirales que expresan SDF-1 se asocia con una movilización significativa de CMH a la SP. Por otro lado, la inyección de CXCR4 (AMD3100), produce una rápida

movilización de las CMH (9 horas en humanos y 3 horas en ratones).³⁵⁻³⁷ Finalmente el bloqueo de la señalización mediada por CXCR4 con toxina pertúsica induce una rápida movilización de las CMH de la médula hacia la sangre. Existen trabajos que confirman estos datos al demostrar que la movilización con G-CSF está dificultada en ratones deficientes en GRK6, la cual participa en la regulación de la quimiotaxia mediante la señalización de CXCR4.³⁸

La interrupción de la señalización por interacción entre SDF-1 y CXCR4 juega un papel fundamental en la movilización de las CMH con G-CSF. Los niveles de SDF-1 en la médula ósea disminuyen significativamente durante la movilización con G-CSF (28,39-4128,44-4627,43-4526,42-4425,41-4325, 47-49). Este decremento de SDF-1 en la médula ósea después del tratamiento con G-CSF se correlaciona bien con la magnitud de la movilización de las CMH.⁴² Incluso existe cierta evidencia de que CXCR4 (expresado en las CMH) y SDF-1 (expresado en las células estromales y en los osteoblastos de la médula ósea) puedan degradarse proteolíticamente e inactivarse durante el tratamiento con G-CSF.⁴¹

El mecanismo por el que se regulan los niveles de SDF-1 en la médula son menos conocidos. Algunos trabajos han encontrado que la degradación de SDF-1 por proteasas como NE y CG podrían regular los niveles residuales en la matriz extracelular de la médula ósea por la vía de la proteólisis.^{28,41} Estudios más recientes han demostrado una significativa disminución de la transcripción del RNAm del SDF-1 en las células estromales de la médula ósea. Esta disminución de la transcripción del RNAm del SDF-1 en respuesta al G-CSF ocurre de una forma temporal coincidiendo con la movilización de las CMH (el máximo decremento de SDF-1 y el pico máximo de movilización de las CMH ocurre a los 4-5 días).⁴³

Efecto de otras moléculas de adhesión en la movilización de las CMH

El VLA-4 expresa en las CMH un estado de baja afinidad. En respuesta a ciertas citoquinas como G-CSF, IL-3, “stem cell factor” (SCF) y GM-CSF, el VLA-4 puede ser rápidamente activado para favorecer la adhesión a la fibronectina. Su ligando principal en el microambiente medular es la molécula de adhesión celular vascular (VCAM-1) el cual se produce en las células endoteliales y estromales de la médula ósea. Anticuerpos contra VLA-4 o contra VCAM-1 pueden producir la movilización de las CMH.³² De forma similar a CXCR4, ratones deficientes “knockout” en VLA4 y CXCR4 tienen unos niveles más altos de CMH en SP.

CD44 es uno de los dos receptores junto con el receptor de la movilidad mediado por hialurónico (RHAMM) para el glicosaminoglicano ácido hialurónico. Tanto CD44 como RHAMM están menos expresados en las CMH movilizadas que en las basales sugiriendo cierto papel de estos receptores en la movilización.⁴⁴ Adicionalmente, los ratones deficientes en CD44 mostraron una peor respuesta a la movilización con G-CSF,⁴⁵ y el bloqueo con anticuerpos contra CD44 produjo una pobre respuesta de movilización en los animales.⁴⁶ Por último el bloqueo del CD44 humano con anticuerpos humanos específicos anti-CD44 produjo una disminución de la migración de las CMH a la médula ósea de los ratones NOD-SCID empleando un modelo de xenotrasplante.

Las selectinas P y E se expresan en las células endoteliales de la médula ósea y se incrementa su expresión ante estímulos inflamatorios. Los ratones deficientes de estas selectinas presentan una leucocitosis y un incremento de las CMH circulantes.^{33,47} La migración hacia la médula ósea también se encuentra alterada en los ratones deficientes en las selectinas P y E.^{48,49}

3.6 Cinética de la movilización de las CMH

La cinética de la movilización de las CMH puede variar de manera importante dependiendo del agente empleado. El factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) induce una máxima movilización a los 4-5 días, mientras que el el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) provoca la máxima movilización a los 5-6 días. Cuando la quimioterapia y estas citoquinas se emplean conjuntamente el pico óptimo de movilización se produce a los 10-14 días. En contraste con ésto, otras quimioquinas como la interleukina 8 (IL-8) o GRO-beta, o los antagonistas de los receptores de quimioquinas (AMD-3100) producen una movilización de las CMH en minutos u horas.^{35,36,50} El fenotipo de las CMH de la médula ósea y de la SP es diferente. Respecto a las células de la médula, las de la sangre tienen un mayor porcentaje en fase G0 o G1. Parece que las CMH selectivamente movilizadas son las que se encuentran en la fase M del ciclo celular, explicando así la predominancia de las CMH en fase G0 y G1 en la sangre movilizada después de la administración de G-CSF.⁵¹ Adicionalmente se ha descrito un descenso en la regulación de algunas moléculas de adhesión que contribuyen a la movilización. De esta forma, las CMH circulantes presentan una reducción de expresión de VLA-4,^{52,53} c-kit,⁵³ y la quimioquina CXCR4.⁵⁴

3.7 Técnicas de recolección de progenitores hematopoyéticos

Una vez que se ha comenzado con la movilización, el momento de realización y el volumen procesado en la aféresis son factores determinantes en el éxito del procedimiento. Cuando se emplea G-CSF como agente único de movilización, el pico máximo de PH en SP se observa a los 4-6 días del inicio del tratamiento.^{20,55-58}

Las células se recolectan con una máquina de aféresis de las que se emplean para la recogida de plaquetas para donación. Su fundamento reside en la centrifugación de la sangre mediante un flujo continuo y la separación de la capa leucocitaria por la creación de un gradiente de densidad. Existen varias máquinas en el mercado que han demostrado su validez para este procedimiento sin evidencias de que una sea mejor que otra. En este sentido, existe un trabajo que demuestra que la Cobe Spectra (Terumo) consiguió una recolección más rápida y de más cantidad de células CD34+ en los pacientes de mieloma múltiple movilizados para el posterior trasplante autólogo.⁵⁹

Si se emplea la combinación de quimioterapia junto con la citoquina (G-CSF) se incrementa el tiempo para iniciar las aféresis y se dificulta la estimación del momento de pico máximo, de cara a una programación del procedimiento. La movilización máxima ocurre en la recuperación del nadir producido por la quimioterapia. La mayoría de los estudios han demostrado que con este tipo de esquemas el número de PHSP recogido es mayor que cuando se utilizan las citoquinas únicamente. Sin embargo, este beneficio se ve contrareestado por la dificultad para prever el momento de máxima concentración de los progenitores y proceder con los procesos de aféresis. Normalmente, las aféresis comienzan a partir de que el paciente alcanza un recuento de leucocitos en la SP de $1 \times 10^9/L$.^{60,61} Algunos trabajos han demostrado que la monitorización de las células CD34+ también es efectiva para predecir la cantidad total de progenitores recolectados. Un estudio ha demostrado que con un recuento de más de 50.000 células CD34+/ml de SP se conseguía recolectar más de $2,5 \times 10^6/Kg$ de receptor en una aféresis única.⁶² Otros estudios han descrito que un porcentaje de células CD34+ circulantes en SP mayor de 0,5% predicen una movilización exitosa y un rápido

prendimiento tras el trasplante^{63,64} y que la cantidad de células CD34+ circulantes antes de la movilización se correlaciona directamente con el resultado final de la recolección.⁶⁵

El principal objetivo relacionado con la obtención de los progenitores es conseguir el número adecuado de CMH que aseguren el trasplante en el menor número de procesos de aféresis posible. Hasta la fecha no está demostrado cuál es el volumen idóneo a procesar en una colecta. Se han propuesto los llamados “volúmenes grandes” (procesar más de 15 litros de sangre o más de 2,5-3 volemias) han sido propuestos como forma de disminuir el número de aféresis necesarias. Inicialmente se pensaba que según se incrementaba el volumen procesado disminuían las CMH recogidas en ese mismo proceso. Un estudio realizado en mieloma demostró que las células CD34+ recogidas en la primera hora era similar al recogido a las 2 horas siguientes y que la recogida de los días sucesivos no se veía afectada.⁶⁶ En otro estudio realizado en aféresis de grandes volúmenes se objetivó un fenómeno de reclutamiento de las células CD34+ a partir de la segunda hora de aféresis y que permanecía estable durante las siguientes 4 horas.⁶⁷

Sin embargo, otros investigadores no han encontrado ventajas en el uso de procesar volúmenes grandes. Un trabajo aleatorizó las colectas entre 7 litros y 10 litros. El grupo de 10 litros no consiguió disminuir el número de aféresis necesarias para obtener 2×10^6 células CD34+/Kg de peso del receptor.⁶⁸ Otro grupo comparó procesar 8 litros frente a 12 litros después de la movilización con quimioterapia más G-CSF. La media del número de células CD34+ colectadas en cada aféresis no difirió entre los dos volúmenes y el grupo de más volumen procesado alargó 1 hora el proceso de cada aféresis.⁶⁹ Finalmente podríamos decir que existe una buena correlación entre las células CD34+ presentes en SP antes de

la aféresis y la cantidad de estas mismas en los productos finales y entre esa misma cantidad de células CD34+ presentes en los productos y el volumen de SP procesado. Este hecho ha llevado al desarrollo de una variedad de protocolos diferentes adaptados a cada grupo trasplantador y que buscan los mejores resultados a un menor coste económico y toxicidad.⁷⁰

3.8 Aplicaciones clínicas de la movilización

Los PHSP se han convertido en la fuente de CMH autólogas más empleada en el trasplante autólogo o para el tratamiento de las neoplasias hematológicas, tumores sólidos, enfermedades autoinmunes, y otras enfermedades hematológicas no neoplásicas.^{1,2,71-73} De la misma forma en la actualidad la mayoría de los trasplantes alogénicos se emplean preferentemente estas células sobre la médula ósea que ha sido la fuente de referencia.⁷⁴⁻⁷⁷

3.9 Celularidad de progenitores hematopoyéticos necesaria para el trasplante

Numerosos grupos han intentado definir el mínimo número de células CD34+ necesario para la rápida, completa y mantenida recuperación hematológica.^{62,63,78} De los trabajos de estos grupos se ha propuesto un rango que oscila desde 1 hasta 3×10^6 de células CD34+/Kg de peso de receptor. Otros investigadores han sugerido que dosis mayores (más de 5 o incluso más de 8×10^6 células CD34+/Kg) aceleran la recuperación de neutrófilos y plaquetas, y requieren una menor demanda de otras terapias de soporte (antibióticos y transfusiones) así como una mejor planificación del tratamiento.^{13,55,56,79,80}

3.10 Movilización con citoquinas en monoterapia y combinando citoquinas y quimioterapia

Tanto G-CSF como GM-CSF se han utilizado como agentes únicos para inducir la movilización de las CMH a la SP. Las dosis han variado desde 3 a 24 µg/Kg/día por vía subcutánea. Todos los estudios han demostrado una clara superioridad en el incremento de las células circulantes frente a la no administración de estas citoquinas.^{9,27,55,56,62,81-83} Existen trabajos que han comparado la eficacia movilizadora de G-CSF frente a la de GM-CSF tanto como agentes únicos como combinados con quimioterapia.^{20,84-86} Mientras la mayoría ha objetivado que el G-CSF consigue un mayor número de CMH en SP, los dos fármacos han demostrado la movilización con el mínimo de toxicidad.^{20,84,86}

Existe una respuesta al G-CSF dosis dependiente encontrándose más CMH en sangre con las dosis más altas. Un estudio comparó la dosis de 5 frente a 10 µg/Kg/día,⁵⁸ mientras otros enfrentó 10 frente a 24 µg/Kg/día.⁸⁷ En esos estudios la dosis mayor consiguió una mayor recogida de células CD34+. Las dosis más altas de G-CSF también se han utilizado eficazmente para movilizar aquellos pacientes que han fracasado la movilización con dosis más bajas.⁸⁸

La posología de administración también se ha evaluado en diversos estudios. La administración de G-CSF a dosis de 5 µg/Kg dos veces la día ha resultado en un mayor número de células CD34+ y un menor número de aféresis en donantes sanos.⁸⁹ Sin embargo otros estudios tanto en el contexto de donantes sanos como de trasplante autólogo no han demostrado diferencias entre la pauta de administración,^{90,91} por lo tanto, es más la preferencia y el confort de cada paciente los que determinan si se administra una o dos veces al día.

El tiempo para iniciar la aféresis después de la administración del G-CSF también se ha estudiado. En un estudio se evidenció que el quinto día era mejor que el sexto en términos de número de células colectadas.^{20,58} El máximo pico de células CD34+ circulantes en el día óptimo (5º) de colecta fue a las 10h a.m. aproximadamente.⁹²

Efecto de la combinación de la quimioterapia mielosupresora con el G-CSF

La quimioterapia mielosupresora estimula la proliferación de las células progenitoras. Esta proliferación induce una salida de estas células a la SP. Estudios iniciáticos tempranos en ratones demostraron que la combinación de G-CSF y ciclofosfamida resultaba en más movilización de CMH a la SP que si se empleaba G-CSF o Ciclofosfamida solos.⁹³ Este mismo tipo de trabajo en humanos también presentó como los pacientes que se movilizaban con G-CSF más ciclofosfamida tenían un prendimiento plaquetario más rápido tras trasplante autólogo que si empleaba G-CSF o ciclofosfamida solos, sugiriendo que la combinación producía un mayor incremento de las CMH.^{85,94-97}

Un estudio aleatorizado mostró que frente a la movilización con G-CSF únicamente en pacientes con linfoma refractario, la adición de la ciclofosfamida se derivó en un incremento de 3 veces en el número de células CD34+ colectadas, aunque esto no produjo una ventaja posterior en el periodo de prendimiento.⁹⁷ Un pequeño estudio aleatorizado comparó 5 µg/Kg/día de G-CSF diario con ciclofosfamida 2 g/m² frente a 10 µg/Kg/día de G-CSF solo, encontró que no había diferencias respecto a la cifra de células CD34+ colectadas o la recuperación hematológica, pero se incrementó la toxicidad en el grupo en el que se añadió la ciclofosfamida.⁹⁸ Otro trabajo comparando las células CD34+ conseguidas en los mismos pacientes encontró que en 21 de 22 pacientes que no habían movilizado un número

suficiente de células CD34+ después de un intento de movilización con G-CSF solo fueron movilizados satisfactoriamente con altas dosis de ciclofosfamida y G-CSF.⁹⁹ Un estudio aleatorizado comparó la ciclofosfamida y G-CSF frente a GM-CSF combinado con G-CSF. La rama que recibió la ciclofosfamida consiguió recoger 2,7 veces más de células CD34+ que la de las citoquinas solas.⁹⁵

Todos estos estudios ilustran como la adición de algún tipo de régimen mielosupresor al tratamiento con las citoquinas, G-CSF o GM-CSF, mejora la capacidad movilizadora.¹⁰⁰ Al mismo tiempo, estos incrementos se pueden acompañar de una mayor tasa de toxicidades e incluso un potencial riesgo de incremento de mielodisplasia cuando se compara con el uso de citoquinas en monoterapia.¹⁰¹

Dosis óptima de G-CSF

La dosis óptima de G-CSF ha sido evaluada en un gran número de trabajos. En un estudio aleatorizado, los pacientes recibieron 8 µg/Kg/día frente a 16 µg/Kg/día de G-CSF después de un régimen de quimioterapia estándar. El grupo de pacientes que recibió la dosis más alta consiguió 3 veces más de células CD34+ en la SP y el tiempo para la recuperación de neutrófilos tras el trasplante autólogo se acortó significativamente.⁶⁹ En un estudio de escalada de dosis, se compararon los resultados de G-CSF a dosis de 50, 75, 100, y 125, 125 además de 10 µg/Kg/día junto con quimioterapia y objetivó una movilización efectiva en 84 de 96 pacientes, sugiriendo que dosis bajas de G-CSF pueden ser suficientes para una mayoría de pacientes.¹⁰²

Dosis óptima de ciclofosfamida con intención de movilización

También se ha intentado encontrar la dosis más adecuada de ciclofosfamida a administrar para la movilización. Las dosis consideradas intermedias, de 4 g/m² se han usado frecuentemente en este contexto (citar el libro). Varios estudios han mostrado que las altas dosis de ciclofosfamida (7g/m²) consiguen movilizar un mayor número de células CD34+ a la SP, pero con una mayor toxicidad y sin una mejora en el tiempo de prendimiento hematológico⁸⁵ ni sobre el resultado final del trasplante.¹⁰³ En un estudio de cohortes con pacientes diagnosticados de mieloma múltiple se evaluaron los resultados de la movilización con 2 dosis de ciclofosfamida, 4 g/m² frente a 7 g/m². La dosis más alta no demostró una mayor movilización de células CD34+ en sangre pero sí se acompañó de un incremento de la neutropenia febril.¹⁰⁴ En todos estos estudios siguen encontrándose pacientes que no movilizan lo suficiente, aún empleándose las dosis más altas de ciclofosfamida.

Otros tipos de fármacos mielosupresores empleados en la movilización

Se han publicado resultados favorables en términos de adecuada movilización, aunque con una mayor tasa de toxicidad, sin mejoras en el número final de células CD34+ conseguidas ni sobre los resultados finales del trasplante, con la adición de etopósido a la ciclofosfamida.¹⁰⁵ A menudo, los pacientes que se someten a la movilización son pacientes que han recibido múltiples líneas de tratamiento previamente por su enfermedad de base. Por ello, en aquellos pacientes en los que ha fracasado la movilización con ciclofosfamida se ha empleado con éxito la adición de etopósido^{106,107} y de altas dosis de citarabina,¹⁰⁸ o una combinación de ambos.¹⁰⁹ Incluso aquellos pacientes que no movilizan con este tipo de regímenes aún pueden ser rescatados con el empleo de otros fármacos que emplean otros

mecanismos de acción y que pueden ser sinérgicos tal como el AMD-3100 (Plerixafor).^{100,110-113}

Día óptimo de inicio del tratamiento con G-CSF

No se conoce en el momento actual el mejor día para comenzar con el G-CSF después de haber recibido la quimioterapia (cita del libro). Un estudio encontró que cuando se inició el G-CSF a partir del 4º día de la administración de la quimioterapia produjo una adecuada ($>2 \times 10^6$) u óptima ($>5 \times 10^6$) de células CD34+/kg en la mayoría de los pacientes.¹¹⁴

Diferentes preparaciones de G-CSF

Parece que no existen diferencias significativas en términos de eficacia de movilización entre las diferentes preparaciones de G-CSF disponibles. Un estudio no ha encontrado diferencias entre emplear Filgrastim, lenograstim, o molgrastim.¹¹⁵

Empleo de un ciclo de quimioterapia específico aplicado como tratamiento de la enfermedad hematológica de base con intención de movilización

Ya que no existe una diferencia importante entre las distintas pautas de quimioterapia empleadas en la movilización, el aprovechamiento del propio ciclo específico para la enfermedad de base se ha empleado para la movilización. Por ello, en los pacientes con linfoma, se han usado los regímenes que contienen ifosfamida, carboplatino, y etopósido (ICE); por su parte, ifosfamida, epirrubicina, y etoposido; o etoposido, citarabina, cisplatino, y prednisona (ESHAP) se han usado satisfactoriamente para tratar el linfoma en recaída y como ciclo de

movilización.¹¹⁶⁻¹²² Adicionalmente otros regímenes comunes como ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP),¹²³ cisplatino, citarabina, y dexametasona (DHAP),¹²⁴ y vincristina, doxorubicina y dexametasona (VAD),¹²⁵ también se han empleado como ciclo de tratamiento y de movilización y colecta de células CD34+ para los pacientes diagnosticados de linfoma los dos primeros y de mieloma el último.

Es importante resaltar que el empleo de rituximab con los ciclos de quimioterapia (hecho habitual, en el manejo de los síndromes linfoproliferativos B, actual) administrados previamente a un paciente antes de la movilización no producen un efecto negativo sobre la movilización de los progenitores a la SP¹²⁶⁻¹³⁰ y sí se ha demostrado una reducción de células tumorales en los productos de aféresis colectados.¹⁰⁰

3.11 Factores que afectan a la movilización de los PHSP

Como ya se ha referido anteriormente, algunos pacientes no movilizan adecuadas cantidades de células CD34+ para la realización de un trasplante. A menudo los pacientes con linfomas o mielomas que se van a someter a un trasplante autólogo de SP han sido intensamente tratados con quimioterapia intensiva e incluso tienen afectación de la médula ósea. Estos factores afectan claramente a la movilización de los PHSP. Incluso es conocido que entre los donantes sanos no tratados previamente existe un 5-15% de casos que movilizan una cantidad de células CD34+ subóptima de menos de $2,5-5 \times 10^6/\text{Kg}$.¹³¹ Esta variabilidad hace que no siempre sea fácil predecir aquellos pacientes en los que la movilización no va a ser adecuada.¹⁰⁰

Factores asociados con una pobre movilización

Varios estudios han identificado diferentes factores predictivos de una inadecuada movilización. La cantidad de quimioterapia y radioterapia recibida previamente a la movilización es el factor más importante para conseguir o no una suficiente cantidad de células CD34+.^{13,132-134} En particular, fármacos especialmente tóxicos para la célula madre hemopoyética, como la mostaza nitrogenada, el clorambucil, la procarbina, el melfalan, la carmustina y más de 7,5 g de ciclofosfamida, se han relacionado con una pobre movilización,^{7,133,135-137} así como el uso prolongado de fludarabina u otros análogos de las purinas empleados normalmente en el tratamiento del linfoma folicular y la leucemia linfática crónica.¹³⁸⁻¹⁴⁰ El número de ciclos de quimioterapia, más de 6¹⁴¹ o 11 o más,¹³⁴ y la duración del tratamiento quimioterápico (más de 12 meses)¹³² también predicen una mala movilización. El tiempo transcurrido entre la quimioterapia y la movilización también puede influir sobre sus resultados.¹⁴² Un intervalo corto desde la última quimioterapia, de menos de 6 meses en un estudio¹⁴³ y de menos de 65 días en otro,¹⁴⁴ constituye un factor predictivo de inadecuada movilización. Finalmente, otros factores como la edad, la médula ósea hipocelular, y la existencia de una enfermedad refractaria al tratamiento también se han asociado a una pobre movilización.¹³⁴ Recientemente, un grupo italiano ha publicado un trabajo de consenso para describir a los pobres movilizadores con intención de programar a este tipo de pacientes un esquema individualizado.¹⁴⁵

Estrategias empleadas en los pacientes con una pobre movilización

Las alternativas planteadas para los pacientes que no movilizan una adecuada cantidad de células CD34+ incluyen un incremento de la dosis de citoquinas, una extracción de la médula ósea, un segundo ciclo de movilización más intensivo o distinto del primero.¹⁴⁶ Más recientemente el empleo del fármaco AMD-3100 (plerixafor) junto con el esquema movilizador (G-CSF solo o G-CSF y quimioterapia) ha conseguido mejorar los resultados en este grupo de pacientes con susceptibles de una pobre movilización o que esta ha fracasado previamente.

Técnicas para predecir los pacientes malos movilizadores

Las células CD34+ en SP y las CFU-GM determinadas después de la administración de una única dosis de G-CSF de 12 µg/Kg es predictiva de una movilización inadecuada.¹⁴⁴ Asimismo, las células CD34+ determinadas en la SP en situación basal son predictoras de la respuesta a la movilización con G-CSF.^{147,148}

Se han propuesto estas técnicas, junto con un enfoque global de todos los factores que pueden afectar a un determinado paciente, para definir la población pobre movilizadora con intención de someterla anticipadamente a la administración de AMD-3100 (plerixafor) dentro de una estrategia especial enfocada a mejorar la eficiencia de todo el proceso de movilización.¹⁴⁵

3.12 Los medicamentos biosimilares

La regulación de los medicamentos biosimilares en Europa

Los medicamentos biológicos son medicamentos cuyo principio activo es una sustancia producida o extraída de una fuente biológica como, por ejemplo, las vacunas, muchos antibióticos, las hormonas, las enzimas, las inmunoglobulinas y los hemoderivados. En el caso de los fármacos biotecnológicos, el principio activo se obtiene por procedimientos biotecnológicos tales como tecnologías de ADN recombinante, la expresión controlada de genes que codifican las proteínas biológicamente activas, y los métodos basados en hibridomas y anticuerpos monoclonales.^{149,150} Tal y como indica la normativa europea,¹⁵¹ una peculiaridad de los principios activos biológicos es que, al contrario de lo que ocurre con los de síntesis química, para su caracterización y la determinación de su calidad no sólo tienen que superar una serie de pruebas físicas, químicas y biológicas, sino que también debe indicarse su proceso de producción, ya que su estructura molecular depende del proceso. Por ello, una misma molécula obtenida en empresas distintas (o en una misma compañía después de realizar un cambio de proceso) puede presentar cambios estructurales significativos y, por tanto, otras características de seguridad y eficacia. La caducidad de la protección por patente (patente más certificado complementario de protección) les ha permitido a las empresas farmacéuticas comercializar “copias” de los productos originales. Estas copias, cuyo principio activo es análogo, aunque no idéntico, al del medicamento de referencia y que, por tanto, no son medicamentos genéricos, se han denominado biosimilares.¹⁵² El término biosimilar se aplica al medicamento semejante a un medicamento biológico de referencia ya autorizado en la Unión Europea cuya

patente ha caducado. Si bien resulta adecuado que las autoridades sanitarias contemplen, para la autorización del fármaco biosimilar, un procedimiento de registro parcialmente simplificado que tenga en cuenta el expediente del medicamento de referencia, no pueden omitirse totalmente los datos de los estudios preclínicos y clínicos, ya que pueden existir diferencias estructurales o de respuesta en la práctica clínica. A excepción de la posibilidad de presentar un conjunto reducido de datos de los estudios preclínicos y clínicos, la normativa europea sobre medicamentos biosimilares reproduce la normativa general sobre medicamentos en lo referente a la demostración de la calidad, eficacia y seguridad a efectos de la autorización de comercialización.^{151,153,154}

Fabricación y comercialización de medicamentos de origen industrial

Para fabricar y comercializar un medicamento de origen industrial se necesita una autorización de fabricación, que asegura que el producto se ha fabricado de conformidad con las normativas vigentes, y una autorización de comercialización, que asegura su calidad, eficacia y seguridad.

Para los medicamentos biotecnológicos es obligatorio utilizar un procedimiento centralizado, aprobado por la Comisión Europea a partir del dictamen de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y que se rige por el Reglamento (CE) nº 726/04. La autorización de la comercialización comunitaria obtenida con este procedimiento es válida en todos los estados miembros de la Unión Europea.

La concesión de la autorización depende del resultado de la evaluación de un expediente técnico estructurado en cinco módulos conforme a un documento normalizado llamado “Documento Técnico Común” (CTD) (cita de

http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf), que contiene todos los estudios realizados con el medicamento cuya autorización de comercialización se solicita y, asimismo, constituye la documentación idónea para avalar su eficacia, seguridad y calidad. Entre otros, se incluyen los datos del análisis de calidad del producto, de los resultados de los ensayos preclínicos y clínicos.

Si los datos contemplados son conocidos, a las empresas se les permite preparar expedientes incompletos, que es lo que ocurre con los fármacos equivalentes y, en menor medida, con los biosimilares.¹⁵⁰

Medicamentos genéricos frente a biosimilares

Un genérico es todo medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica que el medicamento de referencia y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad.¹⁵⁵

La posibilidad de fabricar una copia con la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos que el medicamento de referencia se basa en el hecho de que los genéricos y sus medicamentos de referencia contienen un principio activo que, por lo general, se obtiene por síntesis química, lo que permite su plena caracterización con métodos analíticos, al contrario de lo que ocurre con los medicamentos biotecnológicos.¹⁵⁶

Para la autorización de comercialización de un medicamento biosimilar la EMA ha desarrollado un planteamiento normativo innovador, que se ha plasmado en unas directrices específicas cuyo fundamento jurídico se encuentra en el artículo 10 (4)

de la Directiva 2001/83/CE (modificada por la directiva 2004/27/CE) que dice “cuando un medicamento biológico que sea similar a un producto biológico de referencia no cumpla con las condiciones de la definición de medicamentos genéricos, debido en particular a diferencias relacionadas con las materias primas o diferencias en el proceso de fabricación del medicamento biológico y del medicamento biológico de referencia, deberán aportarse los resultados de los ensayos preclínicos o clínicos adecuados relativos a dichas condiciones”. En sus directrices para medicamentos biosimilares, la EMA ha previsto, además de los datos de calidad que exige para todos los productos de forma indistinta, la obligación de aportar datos de estudios preclínicos y clínicos comparativos con el medicamento biotecnológico de referencia, en el marco de un “ejercicio de comparabilidad”, para demostrar que el medicamento que se desea registrar posee un perfil de calidad, seguridad y eficacia superponible al del medicamento de referencia. En el caso de los biosimilares, no se permite su registro presentando un expediente simplificado como en el caso de los genéricos, resultando por tanto un proceso más complejo.¹⁵⁶

Las directrices prevén, además, que si el fármaco de referencia tiene más indicaciones asociadas al mismo mecanismo de acción, sólo se tiene que estudiar la indicación principal (en el caso del Filgrastim biosimilar, Zarzio® la recuperación de la neutropenia después de la quimioterapia).¹⁵⁷ Es por este motivo el que tengan justificación los estudios postautorización en el resto de las indicaciones para validar en la práctica asistencial habitual el fármaco motivo del estudio. En este sentido la Organización Mundial de la Salud¹⁵⁸ estableció que “el funcionamiento de los fármacos bioterapéuticos puede también estar muy influido por el proceso de fabricación y que por ello algunos estudios clínicos serán

requeridos para demostrar la seguridad y eficacia de un producto bioterapéutico similar (SBP)". En el contexto de los G-CSF biosimilares, la comunidad científica relacionada con la Hematología y el Trasplante de PH ha planteado la necesidad de la realización de ensayos clínicos y estudios retrospectivos que demuestren que los biosimilares de G-CSF comercializados presentan iguales características que el fármaco de referencia en términos de eficacia y seguridad.^{150,159,160} Dado que el proceso de fabricación de cada biosimilar es diferente,¹⁴⁹ el requerimiento de la realización de estudios clínicos postautorización se hace extensible a cada fármaco biosimilar, en nuestro caso G-CSF. En este contexto se encuadra el objetivo general de este trabajo fue comparar tanto en términos de eficacia como de seguridad el Filgrastim biosimilar Zarzio® con una cohorte histórica tratada con Filgrastim de referencia Neupogen® dentro de una indicación no comparada en la solicitud de autorización, esto es, en la movilización de progenitores hematopoyéticos para su uso en trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogos. Adicionalmente, los estudios de los biosimilares realizados después de su comercialización sirven como método de monitorización de posibles efectos no observados en los estudios exigidos para su autorización.

3.13 G-CSF biosimilar Zarzio® en la movilización de PHSP

Existen escasas publicaciones científicas estudiando el empleo de los biosimilares del G-CSF en la movilización de los PHSP. Ferro et al.¹⁶¹ comunicaron la experiencia favorable en la movilización y resultados del prendimiento con Neutromax® (Biosidus®, Buenos Aires, Argentina) con un biosimilar de G-CSF no comercializado en Europa, aunque no se comparó con un grupo control. En el año 2012 se publicó

un estudio¹⁶² con 14 pacientes con la experiencia favorable en la movilización y resultados de prendimiento en el trasplante autólogo de PH empleando la combinación de Plerixafor® (Genzyme® Corporation, Cambridge, MA, USA) y otro biosimilar, Filgrastim XM-02® (Teva® Pharmaceutical Industries Ltd, Petach Tikva, Israel). Recientemente,¹⁶³ se han publicado los resultados comparables en términos de número de células CD34+ obtenidas, células CD3+, células nucleadas, similar tolerancia y prendimiento hematológico de este mismo Filgrastim XM-02® comparado con Filgrastim de referencia Neupogen® (Amgen®, Thousands Oaks, CA, USA) en 22 casos de donantes sanos movilizados para la realización de un del trasplante alogénico de PHSP. Este mismo biosimilar de G-CSF, pero comercializado con la marca, Ratiograstim® (Ratiopharm®, Ulm, Germany) se ha empleado en el trasplante autólogo de PHSP.¹⁶⁴ Se trata de un estudio retrospectivo en el que Ratiograstim® se empleó en la movilización de 154 pacientes diagnosticados de mieloma y linfoma principalmente, comparados con un grupo control histórico de características similares movilizado con G-CSF de referencia Neupogen® no encontrando diferencias en el número de fracasos, el número de células CD34+ colectadas, el número de días necesarios para la colecta, o los días de prendimiento de neutrófilos y plaquetas. Respecto al G-CSF biosimilar, Zarzio® (Sandoz® International GmbH, Holzkirchen, Germany), se ha publicado un estudio retrospectivo con 40 pacientes diagnosticados de linfoma y mieloma candidatos a trasplante autólogo de PHSP,¹⁶⁵ nuevamente comparados con un grupo histórico en el que se empleo el G-CSF de referencia Neupogen®. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la tasa de fracasos, al número de células CD34+ movilizadas, las células CD34+ obtenidas en la colecta, el número de dosis de G-CSF administrados, ni en el número de aféresis realizadas, todo ello

comparado con una cohorte histórica similar en la que se empleó el G-CSF de referencia Neupogen®.

Hipótesis y Objetivos

4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Debido a la compleja naturaleza de los biofármacos, estos productos denominados biosimilares son equivalentes pero no idénticos al producto original de referencia, por lo que se consideran diferentes de las sencillas versiones genéricas de los medicamentos.

Recientemente, se han desarrollado clínicamente varias formas de G-CSF humanos recombinantes no glicosilados biosimilares expresados en *Escherichia Coli*. Éstos medicamentos han sido aprobados por la EMA para las mismas indicaciones que el producto de referencia, en nuestro caso Filgrastim Neupogen®, sobre la base de una calidad, eficacia y seguridad equivalentes. Estos G-CSF biosimilares han mostrado una eficacia y seguridad semejantes a Neupogen® para el manejo de la neutropenia asociada a la quimioterapia y de la neutropenia febril de los pacientes con cáncer tratados con quimioterapia. Finalmente, se espera que el desarrollo de productos biosimilares permita una reducción en los costes de aquellos procesos en los que intervienen, en comparación con los productos de referencia.

Sin embargo existen muchos menos datos sobre el uso de G-CSF biosimilar para la movilización y obtención de PHSP en pacientes con enfermedades hematológicas que se van a someter a un trasplante autólogo. Se han publicado algunos datos con el Filgrastim biosimilar XM02 (Teva®)¹⁶⁴ pero solo se ha publicado un trabajo con Zarzio®¹⁶⁵. En relación con esta ausencia relativa de información, el grupo europeo de trasplante de médula ósea (EBMT) anunció dudas sobre el uso de biosimilares, por lo que se recomendaba desde este foro la necesidad de realizar estudios postautorización de estos fármacos en el contexto de la movilización. En este mismo sentido, los trabajos más recientes sobre biosimilares hacen hincapié en

que debemos ampliar los estudios de eficacia y seguridad de cara a resolver todas las dudas que puedan surgir así como confirmar los resultados esperados tanto a corto como a largo plazo.

4.1 Hipótesis

En este contexto, la hipótesis del presente trabajo sería:

La movilización de progenitores de SP con G-CSF Filgrastim biosimilar Zarzio® empleado según práctica clínica en pacientes candidatos a trasplante autólogo diagnosticados de mieloma múltiple y linfoma es comparable en términos de eficacia y seguridad a la movilización con G-CSF Filgrastim de referencia Neupogen®. Como consecuencia de esto y debido al menor coste del fármaco biosimilar, el empleo del Filgrastim biosimilar Zarzio® implicaría una reducción económica de este proceso de movilización.

4.2 Objetivos

Con el fin de de contrastar la hipótesis propuesta, se plantean los siguientes objetivos:

Objetivo global:

La comparación de 2 cohortes de pacientes, una movilizada con el Filgrastim biosimilar Zarzio® con otra cohorte de pacientes de similares características en los que el proceso de movilización se ha realizado con Filgrastim de referencia Neupogen®.

Objetivos específicos:

1. Analizar la eficacia movilizadora del G-CSF Filgrastim estudiando el número de pacientes que no consiguen más de 2×10^6 células CD34+/Kg de peso de receptor en todo el proceso de colecta (fracaso de la movilización), bien por no presentar una cantidad de células CD34+ ($>0,01 \times 10^9/L$) en la SP suficiente para comenzar el proceso de aféresis), o bien por aún habiendo comenzado el proceso de aféresis la cantidad de células CD34+ totales/Kg de peso obtenidas es $<2 \times 10^6$ (movilización insuficiente).
2. Analizar el número de días de administración de Filgrastim necesarios en el proceso de movilización de los pacientes para obtener el número adecuado de células CD34+.
3. Analizar el número de células CD34+, leucocitos y plaquetas en la SP de los pacientes el primer día de aféresis.
4. Analizar el número de leucoaféresis y volumen procesado en cada uno de los pacientes.
5. Cuantificar el número de pacientes que obtienen $2,5 \times 10^6$ células CD34+ por Kg de peso del receptor en el primer día de aféresis (análisis de la eficiencia).
6. Cuantificar el número de CFU-GM y analizar las subpoblaciones CD34+CD133+ y CD34+CD133- en el producto del primer día de aféresis.
7. Recoger los efectos adversos más significativos relacionados con el Filgrastim biosimilar Zarzio®.
8. Estudiar la recuperación hematológica (prendimiento) de neutrófilos y plaquetas posinfusión de los PHSP.

9. Analizar el coste económico del Filgrastim según los precios de venta oficial de los laboratorios farmacéuticos (PVL) y de la farmacia del Hospital Gregorio Marañón.
10. Comparar todos los resultados obtenidos entre los dos grupos de pacientes del estudio, una cohorte movilizada con Filgrastim biosimilar Zarzio®, y una cohorte control movilizada con Filgrastim de referencia Neupogen®.

Pacientes y métodos

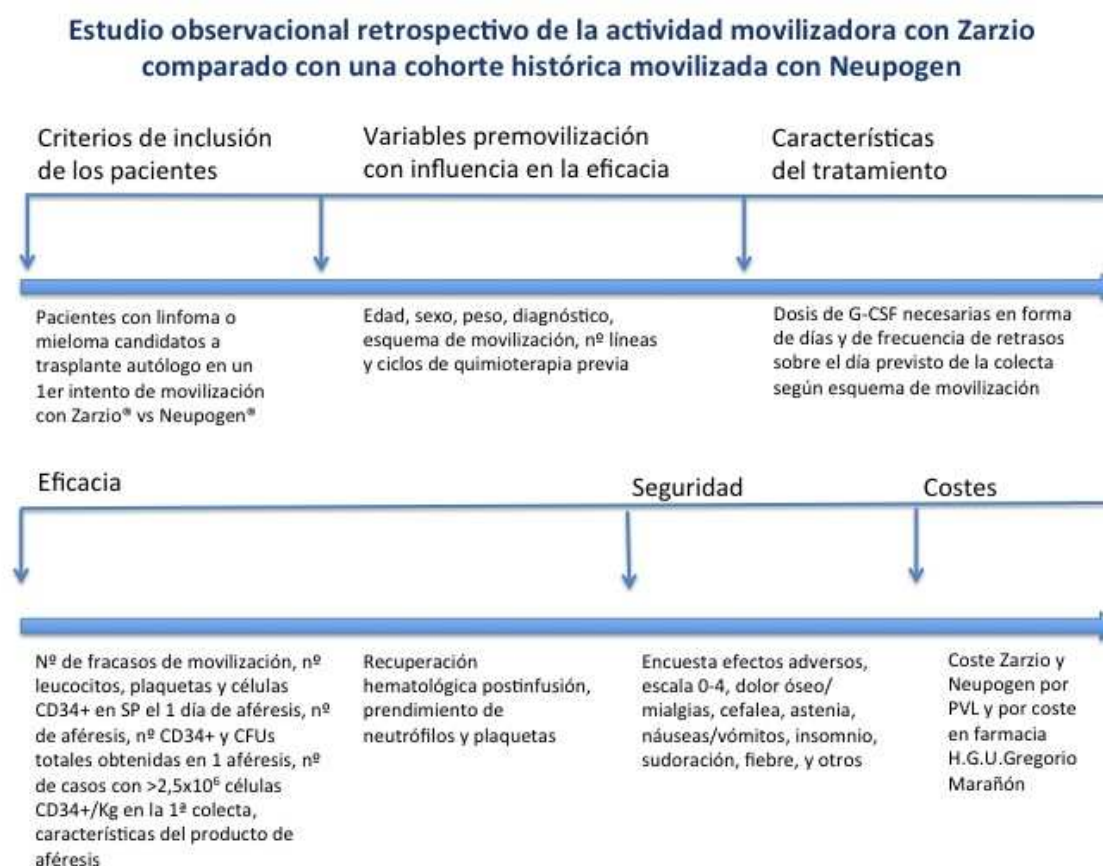
5. PACIENTES Y MÉTODOS

5.1 Diseño del estudio.

Se trata de un estudio unicéntrico observacional retrospectivo en el que se incluyeron consecutivamente los pacientes con mieloma o linfoma candidatos a un primer intento de movilización autóloga de progenitores hematopoyéticos en los que se empleó Filgrastim biosimilar Zarzio® dentro del esquema de movilización de acuerdo a los protocolos en vigor del programa de trasplante autólogo de PH del Servicio de Hematología, H.G.U. Gregorio Marañón.

Retrospectivamente se procedió a un análisis comparativo de las principales variables resultado (capacidad movilizadora, clonogenicidad in vitro, mediana de prendimiento postrasplante de PH, efectos adversos y costes del fármaco) con una cohorte control histórica de pacientes del mismo Servicio con semejantes características, y movilizados con los mismos esquemas y que emplearon Filgrastim de referencia Neupogen® a las mismas dosis y de la misma forma. El esquema de desarrollo del estudio se muestra en la figura 1.

Figura 1: Esquema del desarrollo del estudio



5.2. Selección de pacientes

5.2.1 Tamaño muestral

Se incluyó un total de 27 casos en el grupo del Filgrastim biosimilar Zarzio® y 51 casos en el del Filgrastim de referencia Neupogen® (cohorte de control) entre junio de 2009 y abril de 2013.

5.2.2 Criterios de inclusión

1. Pacientes diagnosticados de mieloma o linfoma candidatos a trasplante autólogo de PHSP en un primer intento de movilización con G-CSF con o sin quimioterapia.
2. Pacientes mayores de 18 años en el momento de la movilización.
3. Consentimiento informado por escrito.

5.2.3. Registro de los pacientes

Aquellos pacientes que firmaron el consentimiento informado para el procedimiento de movilización implantado en el centro, el cual incluye la autorización para la explotación de la información clínica de su proceso con fines de investigación, fueron registrados como incluidos en el estudio. La información aplicable relativa a su proceso fue incorporada al cuaderno de recogida de datos (CRD).

5.3. Protocolos para la movilización, obtención y procesamiento de los progenitores hematopoyéticos

El procedimiento de movilización se realizó de acuerdo a los protocolos en vigor del programa de trasplante autólogo de PHSP del H.G.U. Gregorio Marañón. Estos protocolos no sufrieron modificaciones en el periodo analizado. Para los linfomas se empleó mayoritariamente el G-CSF combinado con ciclofosfamida a dosis de $1,5\text{g}/\text{m}^2$ o con un ciclo de quimioterapia ESHAP y el G-CSF solo. Para los mielomas se empleó la combinación de G-CSF con ciclofosfamida a dosis de $1,5\text{g}/\text{m}^2$ o el ciclo de quimioterapia DCEP y el G-CSF solo. En el caso de los linfomas no Hodgkin de línea B se empleó rituximab como parte del esquema de movilización.

5.3.1 Movilización a sangre periférica de células progenitoras hemopoyéticas con G-CSF 10µg/Kg/día

Se administran 4 días de G-CSF consecutivos siendo el día previsto para la colecta con este esquema el 5º desde el inicio de la movilización.

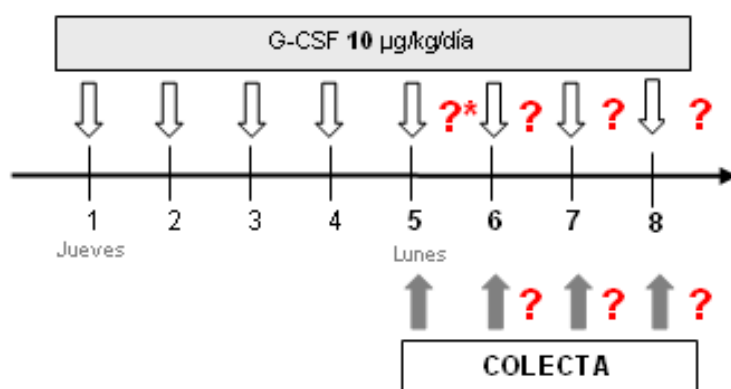
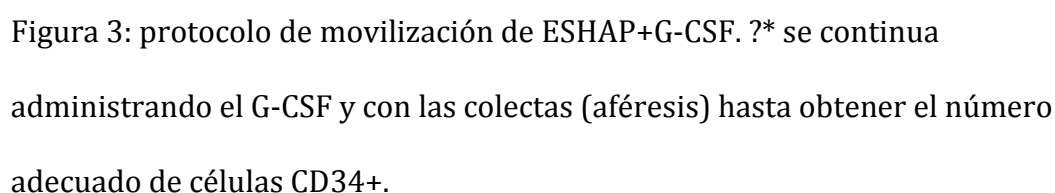


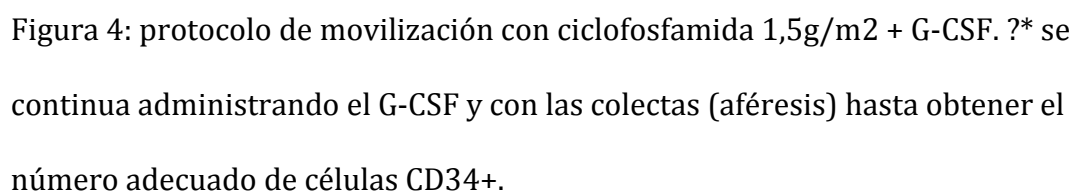
Figura 2: protocolo de movilización con G-CSF a dosis de 10µg/Kg/día. ?* se continua administrando el G-CSF y con las colectas (aféresis) hasta obtener el número adecuado de células CD34+.

5.3.2 Movilización a sangre periférica de células progenitoras hemopoyéticas con ESHAP+G-CSF

El día previsto para la colecta con este esquema es el 15º desde el inicio de la movilización, administrándose 9 días de G-CSF.



El día previsto para la colecta con este esquema es el 8º desde el inicio de la movilización, administrándose 6 días de G-CSF.



5.3.4 Movilización a sangre periférica de células progenitoras hemopoyéticas con DCEP+G-CSF

El día previsto para la colecta con este esquema es el 15º desde el inicio de la movilización, administrándose 9 días de G-CSF.

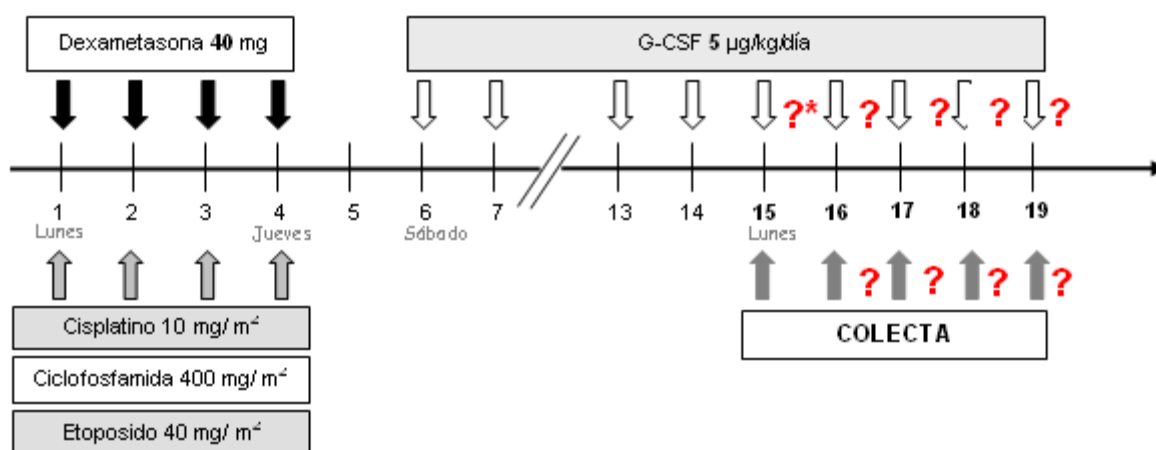


Figura 5: protocolo de movilización con DCEP+G-CSF. ?* se continua administrando el G-CSF y con las colectas (aféresis) hasta obtener el número adecuado de células CD34+.

5.3.5 Realización de la aféresis y dosis mínima de células CD34+ objetivo de la movilización

De acuerdo a los protocolos vigentes en el área de obtención y procesamiento de PH del Servicio de Hematología, a partir del primer día previsto para la aféresis según el esquema de movilización y si la cifra de leucocitos de la SP fue $\geq 1 \times 10^9/L$, se realizó una cuantificación por citometría de flujo de las células CD34+ en la SP. Se procedió a realizar la leucoaféresis cuando las cifras de las células CD34+ fueron $\geq 0,01 \times 10^9/L$. En el caso de que no se alcanzara esta cifra se continuó con la administración del G-CSF y la medición diaria de las células CD34+ hasta al menos

3 días consecutivos antes de suspender el proceso. Existió en el Servicio un protocolo para la adicción de Plerixafor® al esquema de movilización pudiendo ser empleado en aquellos casos que no alcanzaran la cifra mínima de células CD34+ para proceder a la aféresis, esto es $\geq 0,01 \times 10^9/L$, y que se hubiera decidido previamente en el comité del programa de trasplante de forma consensuada. El objetivo mínimo de células CD34+ a conseguir con el proceso de movilización fue de $\geq 2 \times 10^6$ células CD34+/Kg de peso del receptor. El volumen de sangre total procesado en cada aféresis varió en función de la concentración de las células CD34+ en la SP el día de la aféresis. En todos los casos se empleó el mismo tipo de separador celular de aféresis, Cobe Spectra (Terumo®) con el programa especial de procesamiento de leucocitos (recogida de células mononucleadas).

5.3.6 Cuantificación de las células CD34+, leucocitos y plaquetas en la sangre periférica del día de la primera aféresis

La medición de las células CD34+ se realizó mediante citometría de flujo de acuerdo al protocolo ISHAGE¹⁶ en un citómetro de flujo FC-500 (Beckman-Coulter®, CA, USA) para el grupo de Filgrastim biosimilar Zarzio® y con un EPICS-XL (Beckman-Coulter®, CA, USA) para el grupo de Filgrastim de referencia Neupogen®. Se emplearon los anticuerpos monoclonales CD34 conjugado con ficoeritrina (PE) y CD45 conjugado con isotiocianato de fluoresceína (FITC) (ambos Beckman Coulter®). Para la cuantificación de las células CD34+ en valores absolutos se empleó el método denominado “plataforma doble”, el porcentaje de células CD34+ obtenido en el análisis citométrico de la muestra problema se multiplicó por el recuento de las células nucleadas totales de la misma muestra

obtenido en un contador celular automático LH-750 o DXH-800 (Beckman Coulter®).

Los recuentos de leucocitos y plaquetas $\times 10^9/L$ en la SP se realizaron con un contador celular automático LH-750 o DXH-800 (Beckman Coulter®) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

5.3.7 Cuantificación del número de CFU-GM (capacidad clonogénica) y análisis de la subpoblación de células CD34+CD133+ y CD34+CD133- en el producto de aféresis

Las CFU-GM se determinaron mediante cultivos celulares en medio semisólido (metilcelulosa) a partir de 1×10^5 células nucleadas totales del producto de aféresis incubadas con GM-CSF (Stem Cell®) durante 14 días en un incubador de cultivos con atmósfera de 5% de CO₂ y temperatura de 37° C. La lectura de las placas se realizó mediante un microscopio de luz invertida (Nikon®) cuantificando el número de colonias de granulocitos y monocitos encontradas. Los resultados se expresaron como número total de CFU-GM $\times 10^4/Kg$ de peso de receptor en el producto.

Para el análisis de las subpoblaciones de las células CD34+CD133+ y CD34+CD133- se empleó el mismo protocolo ISHAGE comentado previamente, al que se añadió el anticuerpo CD133 conjugado en phicoeritrina cianina-5 (PE-Cy5) (Myltenyi Biotec®) de acuerdo a las instrucciones del fabricante. Sobre un conjunto ("gate") de las células CD34+ se cuantificó el porcentaje de células CD133+ y CD133- en una muestra obtenida del producto del primer día de aféresis. Se adquirieron un mínimo de 100 eventos CD34+ para valorar las diferentes subpoblaciones. La cuantificación de estas subpoblaciones en la cohorte de pacientes movilizada con

Zarzio se analizó con el citómetro FC-500 y la cohorte histórica de pacientes movilizada con Neupogen se analizó con el citómetro EPICS-XL (ambos Beckman-Coulter®, CA, USA).

5.4 Evaluación basal de los pacientes en el momento de la movilización

Se recogieron las características de los pacientes y del proceso movilizador con el primer proceso de movilización en los pacientes candidatos a trasplante autólogo diagnosticados de linfoma y mieloma: Edad en años, sexo, peso, diagnóstico, situación de la enfermedad previa a la movilización, tratamiento recibido antes de la movilización (número de líneas y ciclos de quimioterapia administrados), y el esquema de movilización empleado, con el fin de valorar la comparabilidad de los dos grupos de pacientes antes de la movilización.

5.5. Desarrollo del estudio y evaluación de la respuesta

5.5.1. Variables de resultado, el número de días de administración del G-CSF, y la colecta de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica.

5.5.1.1. Días de G-CSF administrados

Se contabilizaron los días de G-CSF necesarios desde el día de inicio del esquema de movilización hasta el día previo de la última colecta para conseguir la cantidad mínima de células CD34+.

También se midió el tiempo en días de G-CSF adicionales sobre el día previsto de la colecta según el esquema de la movilización hasta conseguir la cantidad mínima de células CD34+ en SP que permitieran el inicio del proceso de aféresis.

5.5.1.2. Número de leucoaféresis, volumen procesado y rendimiento del proceso

Se cuantificó el número de procesos de aféresis realizadas para cada paciente para obtener el número mínimo de células CD34+.

El volumen procesado se determinó por la suma total de litros de sangre total del paciente procesados por el separador celular en todos los días de aféresis.

Se midió el rendimiento en porcentaje de cada uno de los procesos de aféresis respecto a la cantidad de células CD34+ obtenidas en el producto de cada aféresis sobre el total de células CD34+ teóricamente procesadas por el separador.

Como ejemplo: si se procesan 15 L de sangre total en el separador celular de una sangre que contiene $0,02 \times 10^9$ células CD34+/L y se obtienen 150×10^6 células CD34+ totales en el producto, frente a los 300×10^6 teóricamente esperadas, el rendimiento es del 50%.

5.5.1.3. Número de pacientes que obtuvieron menos de 2×10^6 de células CD34+/Kg de receptor en todo el proceso de movilización (fracaso de movilización). Retraso sobre el día previsto para la realización del primer proceso de aféresis

La mayoría de los trabajos que analizan los resultados del proceso movilizador, valoran el éxito de la movilización cuando se obtiene en todo el proceso un mínimo de 2×10^6 de células CD34+/Kg de receptor, cantidad mínima aceptada para poder realizar un trasplante autólogo de PHSP. Los casos que no alcanzan este nivel mínimo (fracasos de movilización) están compuestos por los pacientes que a los que no se les realizó ninguna aféresis por no alcanzar el nivel mínimo de células CD34+ ($0,01 \times 10^3$ /L) en la SP durante todo el proceso y por los que aún habiendo comenzado el proceso de aféresis, la cantidad de células CD34+ totales/Kg de peso

de receptor obtenidas es $<2 \times 10^6$ (movilización insuficiente). Adicionalmente, aquellos casos en los que se empleó el Plerixafor® se consideraron dentro de este apartado de fracaso de movilización y sólo fueron analizados hasta el 1^{er} día previsto de colecta.

Se recogió el número de pacientes de ambos grupos que sufrieron un retraso en el día de colecta previsto según el esquema de movilización empleado (5^o día para el G-CSF solo, 15^o día para el ESHAP+G-CSF, 8^o día para Ciclofosfamida 1,5+G-CSF y 15^o día para el DCEP+G-CSF).

5.5.1.4. Cuantificación del número de células CD34+ totales obtenidas. Número de casos que obtienen $\geq 2,5 \times 10^6$ de células CD34+/Kg de receptor el primer día de aféresis

Se determinó la cantidad de células CD34+/Kg de receptor totales obtenidas en todo el proceso de movilización sumando la cantidad colectada en cada día de aféresis.

Se determinó el número de casos que obtuvieron $\geq 2,5 \times 10^6$ de células CD34+/Kg de peso de receptor el primer día de aféresis sobre el total de enfermos movilizados. Los casos que alcanzan en el primer día de aféresis estos valores podrían considerarse como los más óptimos para el paciente y para el coste económico (máxima eficiencia de todo el proceso) al conseguirse la cantidad mínima de progenitores para el trasplante en un solo día de aféresis.

5.5.2. Efectos adversos relacionados con el Filgrastim biosimilar Zarzio®

Se recogió la incidencia e intensidad de la sintomatología adversa relacionada con la administración del Filgrastim biosimilar Zarzio® sufrida durante todo el proceso

de movilización de acuerdo con su ficha técnica y con la experiencia previamente comunicada con el Filgrastim de referencia Neupogen®.

Esta sintomatología incluyó: dolor óseo o mialgias, cefalea, astenia, insomnio, sudoración, fiebre y otros.

La escala de gradación de la toxicidad que se utilizó fue: 0: Ausencia; 1 Leve: mínimas molestias, no precisa tratamiento sintomático; 2 Moderado: dolor leve que requiere tratamiento sintomático una vez al día; 3 Severo: requiere tratamiento sintomático dos o más veces al día; 4 Intolerable: fuerte a pesar del tratamiento sintomático. Esta escala fue previamente validada y publicada por nuestro grupo.¹⁶⁶

Los efectos adversos de la movilización con el G-CSF de referencia Neupogen No se pudo recoger los efectos adversos en la cohorte de control movilizada con Filgrastim de referencia Neupogen® recogidos históricamente no fue tan uniforme y homogéneo como la cohorte del G-CSF biosimilar Zarzio®.

5.5.3. Recuperación hematológica (prendimiento) de neutrófilos y plaquetas en los pacientes trasplantados

Como un control de calidad total de los PHSP colectados se recogieron los días para alcanzar un recuento absoluto de neutrófilos $>0,5$ y $>1,0 \times 10^9/L$ y de plaquetas >20 y $50 \times 10^9/L$ en la SP de los pacientes que recibieron la infusión de las células CD34+ colectadas en ambas cohortes.

5.6. Acontecimientos adversos

5.6.1. Definiciones.

Paralelamente a la recogida de los efectos adversos a corto plazo esperados y en el momento de la realización de la aféresis, se hizo especial énfasis en la posible aparición de acontecimientos adversos no esperados en comparación toda la experiencia acumulada y publicada con el Filgrastim de referencia Neupogen®.

Se considera acontecimiento adverso cualquier experiencia no deseable que ocurra a un sujeto durante un ensayo clínico, se considere o no relacionada con los productos en investigación.

Se considera acontecimiento adverso grave aquel que produce la muerte, amenaza la vida, produce incapacidad permanente o da lugar a hospitalización o prolongación de la misma. Además, se considera como acontecimiento grave la aparición de procesos malignos.

Un acontecimiento adverso grave inesperado es una experiencia no descrita (en naturaleza, gravedad o frecuencia) en el resumen de características del producto.

La intensidad, la relación con el fármaco, el registro de los efectos adversos y la notificación que se describen a continuación se refieren al grupo de pacientes movilizados con el biosimilar Zarzio®.

5.6.2. Intensidad

El investigador clasificó la intensidad del acontecimiento adverso de acuerdo a las siguientes definiciones en grados de severidad desde Grado 1 a Grado 5 de acuerdo a estas guías generales¹⁶⁷.

Grado 1, leve: asintomático o leves síntomas por observaciones clínicas o diagnósticas. No es necesaria una actuación clínica.

Grado 2, Moderado: tan sólo están indicadas algunas intervenciones mínimas, locales o no invasivas. Hay una ligera limitación de las actividades de la vida diaria.

Grado 3, Severa: o clínicamente significativa pero que no representa una amenaza para la vida del paciente, hospitalización o prolongación de esta. La limitación de las actividades de la vida diaria es mayor.

Grado 4, Grave: Amenaza clara de la vida del paciente. Se necesita una actuación urgente.

Grado 5: Muerte relacionada al acontecimiento adverso.

5.6.3. Relación con el fármaco

Se clasificó la relación de un acontecimiento adverso con el medicamento en este estudio de acuerdo a las siguientes definiciones:

1. No relacionado: Claramente preexistente o causado por un acontecimiento extraño específico; no empeora con el tratamiento del estudio; no tiene un patrón de respuesta conocido.
2. Improbable relación: Remota relación con el fármaco; ausencia de causa externa clara, no sigue un patrón conocido de respuesta al fármaco.
3. Posible relación: Sugerido por el tipo, la evolución temporal, la relación con el producto en investigación y los acontecimientos externos; puede seguir un patrón conocido de respuesta a la sustancia de ensayo, aunque podría haber sido producido por el estado clínico del paciente o por otro tratamiento.
4. Probable relación: Fuerte sospecha de asociación con la sustancia del ensayo cuando se tienen en cuenta el tipo, la evolución temporal y la relación con la dosificación, la retirada de la provocación y/o la reanudación de la provocación.
5. Clara relación: La relación con el producto en investigación ha sido confirmada al retirar la provocación o al reanudarla; la remisión y la recurrencia siguen una

secuencia temporal razonable y el acontecimiento no puede ser explicado por el estado clínico del paciente o por otro tratamiento.

Los efectos adversos cuya relación causal se hayan clasificado como posible, probable o clara, fueron considerados como relacionados con el fármaco de estudio.

Los efectos adversos cuya relación causal se hayan clasificado como improbable o negativa, fueron considerados como no relacionados con el fármaco de estudio.

5.6.4. Registro de los acontecimientos adversos

Los acontecimientos adversos relacionados con el uso del fármaco, registrados en la historia clínica del paciente, se recogieron en los impresos de recogida de datos.

Para cada acontecimiento adverso se registraron las fechas de comienzo y de resolución, la intensidad y su consecuencia sobre la administración del fármaco del estudio, así como las medidas adoptadas para tratar el acontecimiento adverso.

Los resultados anómalos de laboratorio no se registraron en el apartado de acontecimientos adversos, a no ser que constituyan la causa de un evento clínico o de la retirada del tratamiento.

5.6.5. Procedimientos para la notificación de los acontecimientos adversos

El investigador principal comunicó, en el caso de que se produjeran, los acontecimientos adversos graves y/o inesperados al laboratorio farmacéutico comercializador del producto Filgrastim biosimilar Zarzio® (Sandoz®) y Filgrastim de referencia Neupogen® (Amgen®) quien a su vez, informó a las autoridades sanitarias. Adicionalmente se informó al Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del H.G.U. Gregorio Marañón, en los plazos y forma establecidos.

La información sobre acontecimientos adversos, recogida según las normas previas, se remitió a la Subdirección General de Evaluación de Medicamentos de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, quién oportunamente dió traslado de la misma al Área de Farmacología del Centro Nacional de Farmacovigilancia.

5.7 Análisis económico de la movilización con el G-CSF

Se consideró el Filgrastim utilizado como el único factor que pudiera repercutir sobre una diferencia en el coste de la movilización dado que el resto del proceso (procedimientos, separadores celulares, material fungible, recursos de personal, instalaciones) fueron el mismo para los dos grupos.

Los precios oficiales, precios máximos para los medicamentos financiados con cargo a fondos públicos, aprobados por la Comisión Interministerial de Precios del Ministerio de Sanidad y Consumo (concretamente de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios) son: el precio industrial o de venta del laboratorio (PVL); el precio de venta al público (PVP); y el precio de venta al público con el IVA (PVP-IVA). Los PVL representan los ingresos brutos para el laboratorio fabricante. Siendo estos medicamentos de dispensación hospitalaria, los hospitales compran directamente al fabricante, por ello se consideró el PVL de cada G-CSF para estimar las diferencias de precio entre los 2 grupos.

Adicionalmente para este trabajo se tuvo en cuenta el precio de compra por parte de la farmacia del H.G.U. Gregorio Marañón en los años 2012-2013, para el análisis de comparación de gastos, entre ambas formulaciones de Filgrastim.

5.8 Análisis estadístico

El análisis estadístico ha sido básicamente de naturaleza descriptiva con la finalidad de aportar conocimiento científico acerca del uso de G-CSF biosimilar en la movilización de células progenitoras hemopoyéticas en el contexto del trasplante autólogo de PHSP. A continuación, se describen los análisis de aplicación en el presente estudio.

El análisis descriptivo de los datos recogidos se realizará mediante la elaboración de tablas de frecuencias (porcentajes) para las variables de tipo nominal o cualitativo y medidas de tendencia central y dispersión para las variables continuas.

Previo al análisis descriptivo y de comparación de las variables de los 2 grupos (Filgrastim biosimilar y de referencia) se comprobó la distribución normal de los datos según el Test de Kolmogorov-Sminov. La descripción de todas las variables se presentarán como mediana y rangos intercuartiles (25%-75%).

En relación con el análisis comparativo se han construido las tablas de contingencia necesarias para el análisis cruzado de datos y los contrastes de hipótesis no paramétricos. Para las variables cualitativas se empleó la prueba de Chi cuadrado (X^2) de Pearson o la prueba exacta de Fisher y los datos cuantitativas se compararon mediante el test no paramétrico de U-Mann-Whitney.

Para el análisis multivariable, se tuvieron en cuenta aquellas variables de relevancia clínica o que fueron estadísticamente significativas en los estudios bivariados.

El análisis multivariable se realizó mediante regresión logística binaria obteniendo la Ods Ratio cruda y posteriormente ajustada por las variables estadísticamente significativas o clínicamente relevantes que resultaran de los estudios

univariabes. Junto a la Odds Ratio se presenta el intervalo de confianza del 95%. Para este análisis de regresión, se consideró como éxito de movilización el obtener más de $2,5 \times 10^6$ células CD34+/Kg de receptor el primer día de aféresis. Se consideró estadísticamente significativo un valor $p < 0,05$. Todos los análisis estadísticos se realizaron empleando el programa informático SPSS (versión 21).

5.9. Aspectos éticos

5.9.1. Consideraciones generales

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con los requerimientos éticos de la declaración de Helsinki, y sus revisiones de la Asociación Médica Mundial¹⁶⁸ para la investigación con seres humanos y de acuerdo a lo estipulado en el Real Decreto 223/2004, del 1 de Mayo.

De acuerdo con las normas internacionales relativas a la realización de estudios epidemiológicos, recogidas en las “International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies (Council for the International Organizations of Medical Sciences-CIOMS-Ginebra, 1991)” y las recomendaciones de la Sociedad Española de Epidemiología (SEE) sobre la revisión de los aspectos éticos de la investigación epidemiológica, el proyecto se sometió a la evaluación por parte del Comité Ético de Investigación Clínica del H.G.U. Gregorio Marañón, en los plazos y forma establecidos obteniéndose el dictamen favorable. Adicionalmente, el protocolo de investigación fue enviado a la Agencia Española del Medicamento para proceder a su clasificación. Este organismo aprobó dicho estudio quedando clasificado como estudio postautorización, apartado otros (EPA-OD).

5.9.2 Consentimiento del paciente

El paciente fue informado de los diferentes aspectos del procedimiento de movilización y su eventual análisis con fines únicamente científicos. Asimismo, se le solicitó la lectura y firma del Consentimiento Informado previa a la realización del procedimiento de movilización según práctica protocolizada.

5.9.3 Confidencialidad de los datos

El estudio se realizó en el marco y de acuerdo a la Ley Orgánica de Protección de Datos (Ley Orgánica 15/1999 del 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, LOPD). Los datos obtenidos para la realización del estudio se incorporaron a un fichero propiedad de la Fundación para la investigación biomédica del Hospital General Gregorio Marañón, promotor de este estudio.

Las obligaciones de confidencialidad establecidas en este estudio, fueron también de obligado cumplimiento para los empleados, colaboradores, y subcontratistas de que han intervenido en alguna fase del estudio; y tendrán una validez indefinida. La información referente a la identidad de los pacientes fue considerada confidencial a todos los efectos. La identidad de los pacientes no pudo ser desvelada ni divulgada. Los datos de los pacientes recogidos en el CRD durante el estudio, se documentaron de manera anónima y disociada, vinculándose a un código numérico, de manera que únicamente el investigador podrá asociarlo a una persona identificada o identificable. La base de datos que ha generado el estudio no contiene identificación alguna del paciente, más que un código numérico por el que no será posible desvelar su identidad, sólo conocida por el médico que trata al paciente.

5.9.4. Acceso a los datos

Con el fin de garantizar la confidencialidad de los datos del estudio, sólo tuvieron acceso a los mismos el investigador principal y su equipo colaborador, el CEIC del centro correspondiente y las autoridades sanitarias pertinentes.

5.9.5. Protección de los datos obtenidos en el estudio

El contenido de los cuadernos de recogida de datos, así como los documentos generados durante el estudio fueron protegidos de usos no permitidos por personas ajenas a la investigación y, por tanto, fueron considerados estrictamente confidenciales y no fueron revelados a terceros excepto a los especificados en el apartado anterior.

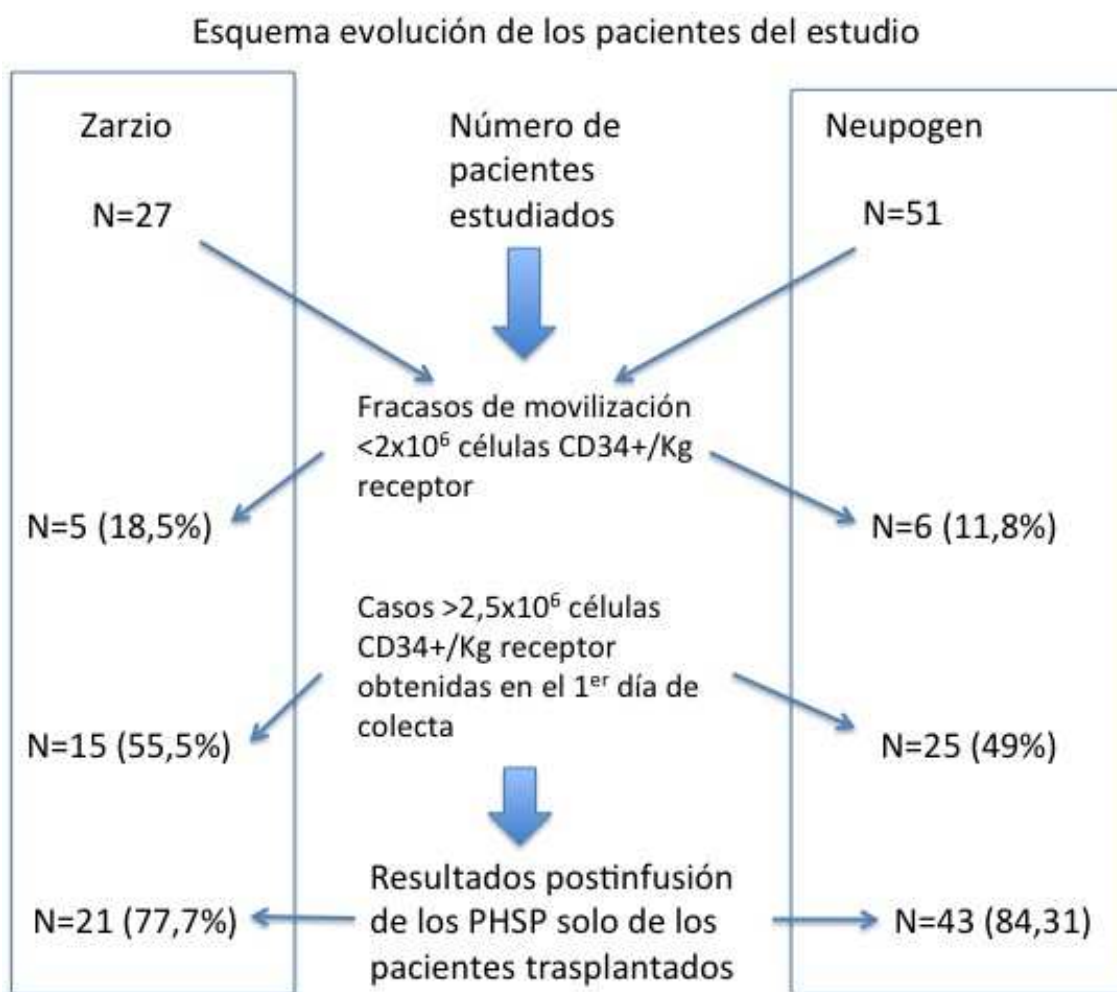
Resultados

6. RESULTADOS

6.1 Número de pacientes

Se analizaron retrospectivamente los datos de 27 pacientes movilizados con Zarzio® y 51 con Neupogen® (Tabla 1 y Figura 2). Dos pacientes del grupo de Zarzio® recibieron Plerixafor® de acuerdo con el protocolo del servicio y sus datos se analizaron hasta el 1er día previsto de colecta y fueron incluidos en el grupo de pacientes que obtuvieron $<2 \times 10^6$ células CD34+/Kg de peso de receptor (fracaso de movilización). No ha habido pacientes perdidos del análisis.

Figura 2: esquema de la evolución de los pacientes desde el inicio del estudio



Las características de los pacientes fueron similares en los grupos de tratamiento con Filgrastim biosimilar Zarzio® y Neupogen®, sin diferencias significativas con respecto a las variables más importantes con influencia sobre el proceso de movilización, sexo, diagnóstico, las pautas de quimioterapia previa administrada con su número de ciclos y el esquema de movilización empleado, Tabla 1.

Tabla 1. Características de los pacientes incluidos en el estudio

	Filgrastim biosimilar Zarzio®	Filgrastim de referencia Neupogen®	Valor <i>p</i>
Número de pacientes	27	51	
Sexo (Hombres). N-(%)	28 (55)	13 (48)	0,570
Edad (años). Mediana, (RI)	62 (52-68)	51 (42-66)	<0,001*
Peso (Kg). Mediana, (RI)	70 (64-76)	73 (61-85)	0,962
Diagnóstico. N-(%)			0,797
Linfoma no Hodgkin	14 (51,9)	23 (45,1)	
Mieloma Múltiple	10 (37)	20 (39,2)	
Linfoma de Hodgkin	3 (11,1)	8 (15,7)	
Esquema de movilización. N-(%)			0,422
Ciclofosfamida 1,5+G-CSF	16 (59,3)	27 (52,9)	
ESHAP+G-CSF	9 (33,3)	14 (27,5)	
ICE+G-CSF	1 (3,7)	3 (5,9)	
G-CSF solo	0 (0,0)	6 (11,8)	
Otros	1 (3,7)	1 (2,0)	
Situación de la enfermedad previa a la movilización. N-(%)			0,560
Remisión completa	5 (18,5)	17 (33,3)	
Remisión parcial	20 (74,1)	31 (60,8)	
Enfermedad estable	1 (3,7)	2 (3,9)	
Refractariedad	1 (3,7)	1 (2,0)	
Número de líneas de tratamiento. Mediana, (RI)	1 (1-2)	1 (1-2)	0,917
Número de ciclos de quimioterapia previa a la movilización. Mediana, (RI)	5 (4-8)	6 (4-8)	0,609

RI: rango intercuartil. * Estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

6.2 Características demográficas

Los pacientes de ambos grupos presentaron una distribución de sexo similar (48,1% hombres en el grupo de Zarzio® y 54,9% en el grupo de Neupogen® (p=0,570). El peso mostró una mediana de 70 Kg (RI 64-76 Kg) en el grupo de Zarzio® frente a 73 Kg (RI 61-85 Kg), (p=0,962). El grupo de Filgrastim biosimilar Zarzio® presentó una mediana de edad superior que el grupo control de Filgrastim de referencia Neupogen® con 62 años (RI 52-68 años) frente a 51 años (RI 42-66 años) respectivamente. Esta diferencia resultó estadísticamente significativa en el estudio univariable (p=0,010).

6.3 Diagnóstico de los pacientes

En el análisis de los diagnósticos de base, en ambos grupos resultaron comparables. El diagnóstico de Linfoma de Hodgkin fue el más frecuente con un 52% y 45% para el grupo de Zarzio® y el de Neupogen® respectivamente. Le sigue en frecuencia el diagnóstico de Mieloma Múltiple con 37% y un 39% respectivamente. Por último la Linfoma de Hodgkin mostró una frecuencia de 11% para el grupo del Filgrastim biosimilar y de 16% para el grupo de Filgrastim de referencia. Todos ellos, considerados en su conjunto, sin diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (p=0,797).

6.4 Tratamiento quimioterápico previo a la movilización y esquema de movilización

Tanto el número de líneas de tratamiento quimioterápico como el número de ciclos de quimioterapia administrados previamente al ciclo de movilización no

mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,917$ y $0,609$ respectivamente). Los dos grupos de pacientes recibieron una mediana de líneas de tratamiento quimioterápico de 1 (RI 1-2 para ambos). La mediana del número de ciclos de quimioterapia administrada previamente fue de 5 (RI 4-8) para el grupo de Zarzio® y de 6 (RI 4-8) para el grupo de Neupogen®.

No se encontraron diferencias en cuanto al tipo de esquema que se empleó para la movilización entre los dos grupos estudiados ($p=0,422$). El esquema más empleado resultó ser la ciclofosfamida a dosis de $1,5 \text{ mg/m}^2$ combinada con G-CSF a dosis de $10 \mu\text{g/Kg}$ utilizado en un 59,3% de los casos del grupo de Zarzio® y un 52,9% de los casos del grupo de Neupogen®. El ciclo de quimioterapia de rescate ESHAP con G-CSF se empleó en el 33,3% de los casos movilizados con Zarzio® y en el 27,5% del grupo de Neupogen®. Un caso en cada grupo se movilizó con un ciclo de poliquioterapia DHAP más G-CSF y con DCEP más G-CSF en el grupo de Zarzio® y Neupogen® respectivamente. En la cohorte de Filgrastim de referencia Neupogen® se empleó el G-CSF sólo a dosis de $10 \mu\text{g/Kg}$ como protocolo de movilización en 6 pacientes (11,8%) frente a ningún pacientes en el grupo de Filgrastim biosimilar Zarzio®.

6.5 Situación de la enfermedad previa a la movilización

Los dos grupo presentaron distribución similar en cuanto a la situación de la enfermedad previa al trasplante ($p= 0,560$). La mayoría de los pacientes se encontraban con algún tipo de respuesta (mayoritariamente en respuesta parcial, 74,1% en el grupo de Zarzio® y 60,8 % en el grupo de Neupogen®) y solo un 18,5% en el grupo de Zarzio® y 33,3% en el grupo control de Neupogen® en respuesta completa. Los pacientes en situación de refractariedad o situación de estabilidad

fueron 7,4% y 5,9% para el grupo del Filgrastim biosimilar y el de referencia respectivamente.

6.6 Dosis administrada de Filgrastim y resultados de la recogida de PHSP

6.6.1. Días de G-CSF administrado

El número de días de G-CSF hasta la fecha prevista de la colecta teniendo en cuenta el esquema de movilización empleado (Ciclofosfamida 1,5g/m², 6 días; ESHAP 9 días; ICE 9 días) y de días extras de G-CSF necesarios hasta que la 1ª aféresis, fue similar en ambos grupos (Tabla 2).

Tabla 2. Días de administración de G-CSF y recogida de progenitores

	Filgrastim biosimilar Zarzio®	Filgrastim referencia Neupogen®	Valor p
Número de días de administración de G-CSF. Mediana, (RI)	7,5 (6-10)	8 (7-9,2)	0,614
Días extras de G-CSF sobre el día previsto de colecta. Mediana, (RI)	0 (0-1)	0 (0-1)	0,447
Leucocitos en SP el día de la 1ª aféresis ($\times 10^9/L$). Mediana, (RI)	15,3 (8,2-32,1)	6,2 (3,7-20,8)	0,234
Plaquetas en SP el día de la 1ª aféresis ($\times 10^9/L$). Mediana, (RI)	74 (26-131)	93 (45,7-135,2)	0,130
Células CD34+ en SP el día de la 1ª aféresis ($\times 10^3/ml$). Mediana, (RI)	29,68 (19,4-47,3)	28,92 (15,9-66,8)	0,758
Aféresis realizadas. Mediana, (RI)	2 (1-2)	2 (1-2)	0,668
Número de casos con fracaso de la movilización. N-(%)	5 (18,5)	6 (11,8)	0,499
Número de casos con retraso sobre el día previsto para la aféresis. N-(%)	11 (40,7)	26 (51)	0,432
Número de casos que obtuvieron $>2 \times 10^6$ de células CD34/Kg de receptor en todo el proceso. N-(%)	22 (81,5)	45 (88,2)	0,499

RI: rango intercuartil (25-75). Estadísticamente significativo ($p < 0,05$)

La mediana del total de días de G-CSF fue de 7,5 días (RI 6-10 días) en el grupo de Zarzio® frente a una mediana de 8 días (RI 7-9,2 días) en el grupo de Neupogen® $p=0,614$. La mediana de los días extras de Zarzio® sobre el día previsto de la colecta según el esquema de movilización empleado hasta la realización de la colecta fue de 0 días (RI 0-1 días) y también de 0 días (RI 0-1 días) cuando se empleó Neupogen® ($p=0,447$), (Tabla 2).

6.6.2. Número de leucocitos, plaquetas y células CD34+ en sangre periférica antes de la leucoaféresis

No se observaron diferencias en la mediana del recuento de leucocitos en SP antes de la leucoaféresis, alcanzando $15,3 \times 10^9/L$ (RI 8,2-32,1) en el grupo de Zarzio® frente a $6,2 \times 10^9/L$ (RI 3,7-20,8) en el grupo de Neupogen®, ($p=0,234$). La mediana del recuento de plaquetas en SP antes de la aféresis presentó $74 \times 10^9/L$ (RI 26-131) en el grupo de Zarzio® frente a $93 \times 10^9/L$ (RI 45,7-135,2) en el grupo de Neupogen® ($p=0,130$). La mediana de la concentración de células CD34+ evaluada en la SP antes de la colecta fue de $29,68 \times 10^3/ml$ (RI 19,4-47,3) con Zarzio® y de $28,92 \times 10^3/ml$ (RI 15,9-66,8) con Neupogen® ($p=0,758$). Tabla 2.

6.6.3 Número de leucoaféresis, volumen procesado y rendimiento del separador celular

Tampoco se observaron diferencias en las medianas del número de aféresis necesario para obtener el objetivo marcado de células CD34+/Kg de peso del receptor (Tabla 2). El número de aféresis fue de 2 (RI 1-2) con Filgrastim biosimilar e igualmente de 2 procesos (RI 1-2) en el grupo de Filgrastim de referencia Neupogen® ($p=0,668$). En la figura 3 se puede observar la distribución de los pacientes en función del número de aféresis realizadas en todo el proceso.

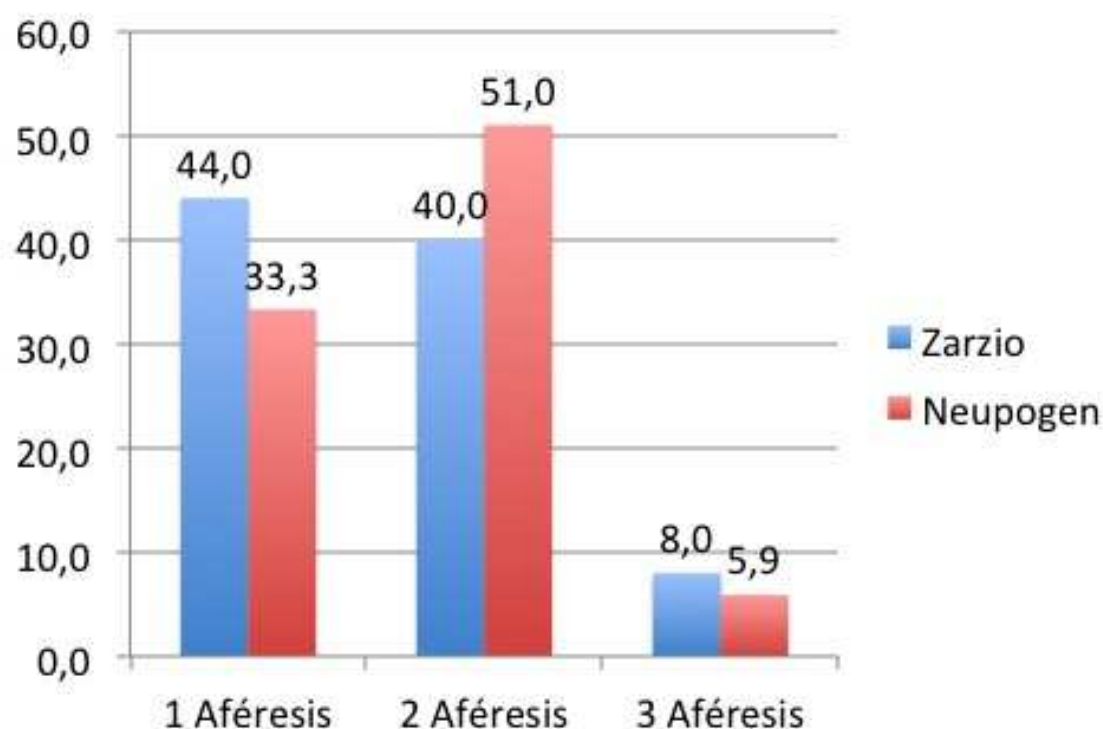


Figura 3: distribución del número de pacientes en porcentaje según el número de aféresis realizadas en todo el proceso de movilización.

La mediana del número de litros procesados el primer día fue mayor en el grupo de Zarzio® con 15 litros (RI 13,5-15,4) frente a 12,5 litros (11,0-15,0) ($p=0,001$). Sin embargo el número total de litros procesados en todo el proceso de movilización fue similar en los dos grupos. Para Zarzio® 16,3 de mediana (RI 15-28,5) frente a Neupogen® con una mediana de 20,5 (RI 12-27,3), $p=0,412$

La mediana del rendimiento de las células CD34+ recogidas sobre las células CD34+ procesadas, obtenido por el separador celular en ambos grupos no mostró diferencias estadísticamente significativas, siendo de 46,7% (RI 37,6-67) en el grupo de Zarzio® y de 49,5% (RI 36,6-66,9) en el grupo de Neupogen® ($p=0,757$).

6.6.4. Fracasos de movilización, número de casos que obtuvieron más de 2×10^6 células CD34+/Kg de receptor en todo el proceso de movilización, y retrasos sobre el día previsto de colecta según el esquema utilizado

Un total de 22 (81,5%) frente a 45 (88,2%) casos en el grupo de Zarzio® y Neupogen® respectivamente (Tabla 2), obtuvieron una cantidad de células CD34+/Kg de peso de receptor en todo el proceso mayor de 2×10^6 ($p=0,449$). Como consecuencia de ello, 5 casos (18,5%) fracasaron en el grupo del biosimilar Zarzio® frente a 6 casos (11,8%). Las causas del fracaso en el grupo de Zarzio® y Neupogen® se distribuyeron de esta forma respectivamente: 2 pacientes (7,4%) frente a 5 (9,8%) no consiguieron el mínimo de células CD34+ ($\geq 0,01 \times 10^9/L$) en la SP que permitiera comenzar con el proceso de aféresis en el grupo de Zarzio®; 1 caso en cada grupo presentó una movilización insuficiente; y 2 casos frente a ninguno se empleó Plerixafor en la movilización.

El número de pacientes que sufrió un retraso en el inicio de la 1ª aféresis sobre el día previsto según el esquema de movilización fue de 11 (40,7%) en el grupo de Zarzio® y de 26 (51%) en el de Neupogen® ($p=0,389$).

6.6.5 Número de casos con $>2,5 \times 10^6/Kg$ de células CD34+ en la primera aféresis y cantidad de células CD34+ totales recogidas en todo el proceso de movilización

El estudio de los pacientes que tuvieron más de $2,5 \times 10^6/Kg$ el primer día de leucoaféresis fue de 15 casos (55,5%) en el grupo de Zarzio® frente a 25 casos (49%) en el grupo de Neupogen®, diferencia que no fue estadísticamente significativa ($p=0,513$). El número total de células CD34+ recogidas en todo el proceso de aféresis representó una mediana de $4,3 \times 10^6/Kg$ de peso de receptor (RI

3,4-6,1) en el grupo de Zarzio® y $4,8 \times 10^6$ /Kg de peso de receptor (RI 3,4-6,1) en el grupo de Neupogen®.

6.6.6. Capacidad clonogénica (Unidades formadoras de colonias CFUs) y subpoblación de células CD133+ de las células progenitoras obtenidas en el producto de aféresis

En esta comparación no se encontraron diferencias entre los dos G-CSF analizados. La mediana de CFU-GM fue de $55,67 \times 10^4$ /Kg (RI 40,2-72,9) en el grupo de Zarzio® frente a $48,52 \times 10^4$ /Kg (RI 34,7-69,9) en el grupo de Neupogen® ($p=0,512$), (Tabla 3).

En cuanto al análisis de las dos subpoblaciones analizadas CD34+CD133+ y CD34+CD133- sobre el total de la población de células CD34+ analizado en el producto del primer día, el grupo de Zarzio® mostró un 88,9% (RI 84,0-91,0) y 11,1% (RI 8,9-15,9) frente a un 91,1% (RI 85,5-94,7) y 8,9% (RI 8,9-15,9) en el grupo de Neupogen® (Tabla 3). Estas diferencias no alcanzaron significación estadística en el análisis univariable ($p=0,099$ y $0,056$).

Tabla 3. Características de los productos de aféresis

	Filgrastim biosimilar Zarzio®	Filgrastim referencia Neupogen®	Valor <i>p</i>
Células CD34+ totales/Kg obtenidas en todo el proceso de movilización. Mediana, (RI)	4,3 (3,4-6,1)	4,8 (3,4-6,1)	0,355
Células CD34+/Kg obtenidas en la 1ª aféresis. Mediana,(RI)	3,2 (2,1-4,5)	2,7 (1,6-5,5)	0,758
Número de CFU-GM del producto del 1er día aféresis. Mediana,(RI)	55,7 (40,2-72,9)	48,6 (34,7-69,9)	0,512
Proporción de células CD34+CD133+ sobre las células CD34+ en el producto de la 1ª aféresis. %,(RI)	88,9 (84,0-91,0)	91,1 (85,5-94,7)	0,099
Proporción de células CD34+CD133- sobre las células CD34+ en el producto de la 1ª aféresis. %, (RI)	11,8 (8,9-15,9)	8,9 (8,9-15,9)	0,056

RI: rango intercuartil. Estadísticamente significativo ($p < 0,05$)

6.7. Efectos adversos

Se recogió la toxicidad en el grupo de Zarzio® antes de comenzar con la leucoaféresis. A los 2 pacientes cuya movilización fracasó, no se les realizó la encuesta.

El efecto adverso más frecuente referido, independientemente de la intensidad, fueron los dolores óseos con 21 (91,3%) casos de los 23. Le siguió la astenia con 12 (52,2%) casos. Mucho menos frecuentes fueron el resto de los síntomas de la encuesta, el insomnio con 7 (30,4%) casos, la cefalea y las náuseas con 6 (26,1%)

casos cada uno, y la sudoración con 2 (8,7%) casos. Interesantemente, la fiebre no fue comunicada en ningún caso.

En cuanto a la intensidad de los síntomas de nuevo los dolores óseos mostraron la mayor intensidad (grados de la escala moderado 2, severo 3 o intolerable 4) con 18 (78,3%) de los casos. Le siguen con grado 2 o más de intensidad, la astenia con 5 (21,7%), la cefalea con 4 (17,4%), el insomnio con 2 (8,7%) y las náuseas y la sudoración con 1 (4,3%), casos de los 23 pacientes encuestados.

No se detectaron otros efectos adversos distintos de los esperados y los encontrados con la encuesta fueron totalmente comparables a los registrados con Filgrastim de referencia a lo largo de los años desde su comercialización por lo que no se requirieron comunicaciones especiales al laboratorio del biosimilar ni a las autoridades según lo apuntado en la metodología.

6.8. Recuperación hematológica (prendimiento)

La recuperación hematológica a corto plazo pudo evaluarse en 21 (77,7%) pacientes del grupo de Zarzio® y en 43 (84,3%) del grupo de Neupogen® (Tabla 5). La mediana del número de días hasta la recuperación de un recuento absoluto de neutrófilos por encima de $0,5 \times 10^9/L$ fue de 11 (RI 10-11) en el grupo de Zarzio® y de 11 (RI 11-12) en el grupo de Neupogen® ($p=0.045$). La mediana de días para el prendimiento neutrófilos mayores que $1,0 \times 10^9/L$ fue de 11 (RI 10-11,5) en el grupo de Zarzio® y de 11 días (RI 11-12) para el grupo de Neupogen®. La mediana del número de días hasta alcanzar un recuento de plaquetas mayor de $20 \times 10^9/L$ se objetivó en 11 días (RI 11-13,7) frente a 12 (RI 10,7-15) en el grupo de Zarzio® y de Neupogen® respectivamente. Estas diferencias no fueron estadísticamente

significativas ($p=0,578$). El prendimiento de plaquetas mayores de $50 \times 10^9/L$ fue comparable en los dos grupos, ver en la tabla 5.

Tabla 5. Recuperación hematológica postinfusión de los PHSP

	Filgrastim biosimilar Zarzio®	Filgrastim de referencia Neupogen®	Valor <i>p</i>
Días para alcanzar $>0,5 \times 10^9/L$ neutrófilos. Mediana (RI)	11 (10-11)	11 (11-12)	0,045*
Días para alcanzar $>1000 \times 10^9/L$. Mediana (RI)	11 (10-11,5)	11 (11-12)	0,022*
Días para alcanzar $>20 \times 10^9/L$ plaquetas. Mediana (RI)	11 (11-13,7)	12 (10,7-15)	0,578
Días para alcanzar $>50 \times 10^9/L$ plaquetas. Mediana (RI)	15 (12,5-20)	14 (13-17)	0,649

RI: rango intercuartil. Estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

6.9 Análisis multivariable de la movilización para obtener $>2,5 \times 10^6$ células CD34+/Kg de receptor el 1^{er} día de aféresis

Se consideró éxito de la movilización el obtener una cantidad de células CD34+ en el producto del primer día de aféresis teniendo en cuenta el punto de corte, $>2,5 \times 10^6/Kg$ (máxima eficiencia).

La “Ods Ratio” (OR) cruda fue de 1,4 (intervalo de confianza del 95%, 0,547-3,675) a favor de la movilización con Zarzio® para obtener una cantidad de células CD34+ en el producto del primer día de aféresis $>2,5 \times 10^6/Kg$. Sin embargo, esta diferencia no alcanzó significación estadística, ($p=0,472$). Aquellas variables que presentaron significación estadística en el análisis univariable, edad, y volumen procesado en el primer día de colecta se tuvieron en cuenta para calcular la OR ajustada. La OR

ajustada a dichas variables fue de 2,3 (intervalo de confianza del 95%, 0,660-8,106) a favor de Zarzio®, de nuevo estadísticamente no significativa, (p= 0,190).

6.10 Análisis económico del Filgrastim biosimilar Zarzio® frente al del Filgrastim de referencia Neupogen®

Teniendo en cuenta los precios de venta del laboratorio PVL, las jeringas de 30 microgramos presentaron una diferencia de un 30% menos para el coste del Filgrastim biosimilar Zarzio®. De 39,89 euros de Zarzio® a 56,99 euros de Neupogen®. La jeringa de 48 microgramos la diferencia supone un 42,85% a favor de Zarzio®. De 66,81 euros de Zarzio® a 95,44 euros de Neupogen®. Como la comparación del número de días de G-CSF y del peso de los pacientes no mostró diferencias entre los dos grupos se consideraron estas diferencias como un promedio, por lo que el ahorro supuso un 36,4% a favor del Filgrastim biosimilar Zarzio®.

En relación a los precios obtenidos por la farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, las diferencias fueron aún mayores. La jeringa de 30 microgramos de Zarzio® costó 10 euros frente a 34 euros la de Neupogen® y la jeringa de 48 microgramos 19 frente a 56 euros la de Zarzio® y Neupogen® respectivamente. Por lo tanto en este caso el ahorro promedio entre los dos fármacos fue de un 68,25% a favor de Zarzio®.

Discusión

7. DISCUSIÓN

El trasplante autólogo de PHSP tras altas dosis de quimioterapia seguidas del forma parte del tratamiento integral de los enfermos diagnosticados de mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin y linfoma de Hodgkin en recaída o refractario¹⁶⁹.

La movilización es un proceso cuyo objetivo es desplazar células PH desde su nicho habitual a la circulación periférica, en cantidad suficiente para, una vez colectadas mediante leucoaféresis, proceder al trasplante hematopoyético tanto en su modalidad alogénica como autóloga¹⁰⁰ La movilización de PH a SP se describió inicialmente como un fenómeno que ocurría de forma iatrogénica como respuesta a la mielosupresión inducida por algunos esquemas quimioterápicos.^{4,27}.

Posteriormente, gracias al descubrimiento del G-CSF¹⁷⁰, el uso de los factores de crecimiento bien solos o con la administración previa de quimioterapia se ha convertido en la manera habitual de movilización de células CD34+ para el trasplante autólogo.^{9,10,171}

El uso de los PHSP autólogos para conseguir la recuperación hematológica después de un acondicionamiento mieloablativo empezó a realizarse a partir de los años 80.⁴⁻⁷ Los PH injertan en la médula ósea previamente acondicionada con quimioterapia o radioterapia mieloablativa, eficaz contra el proceso neoplásico de base, siendo capaces de proporcionar una recuperación hematológica completa rápida.

La movilización de los PH con G-CSF sólo o en combinación con quimioterapia es actualmente considerado un procedimiento relativamente seguro. Se acompaña de efectos secundarios vinculados a la estrategia de movilización elegida. Entre los más frecuentes, y en relación con el uso de quimioterapia, se encuentran las

citopenias y, entre los asociados al uso de factores de crecimiento, la cefalea, el dolor óseo y la fiebre.^{20,84,86,172-174}

En el entorno regulatorio de la EMA, las patentes de los primeros medicamentos que se produjeron por biotecnología, como el G-CSF, han expirado, abriendo la puerta al desarrollo de nuevas versiones no innovadoras de este G-CSF como son los biosimilares. Para que a estos productos les sea permitido llegar al mercado en condición de biosimilares deben demostrar ser comparables al producto de referencia en términos de calidad, seguridad y eficacia, y pasar un proceso regulatorio diferente tanto del propio fármaco innovador como del fármaco genérico de moléculas de síntesis química. En el proceso de comparabilidad del fármaco biosimilar, los estudios clínicos desarrollados han mostrado que las diferencias entre los fármacos comparados no han comprometido en ningún momento la eficacia ni han mostrado una influencia en el nivel de reacciones adversas cuando se comparan con los estudios del fármaco de referencia.¹⁷⁵

En el proceso de aprobación de estos G-CSF biosimilares se han desarrollado una serie de estudios de fase I, que han demostrado la comparabilidad a nivel de la bioequivalencia del producto,¹⁷⁶ y una serie de estudios de fase III que dependiendo del fármaco biosimilar abarcan pacientes con cáncer de mama, pulmón o linfoma no Hodgkin.¹⁷⁷ Todos estos estudios confirmaron la calidad, la eficacia y la seguridad del fármaco específicamente en una sola indicación, la disminución de la incidencia de neutropenia severa y fiebre neutropénica en pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia. Esto ha llevado a la extrapolación de todas las demás indicaciones del fármaco de referencia debido al buen conocimiento de la estructura de la molécula, del mecanismo de acción y del perfil de seguridad de G-CSF.

Sin embargo, en la práctica clínica habitual, así como el uso de G-CSF biosimilar ya se ha extendido ampliamente para el tratamiento de la neutropenia por la quimioterapia, el uso de G-CSF biosimilar en la movilización de PH a la sangre periférica aún está poco explorado y comunicado. Son necesarios nuevos estudios que aporten más datos tanto de eficacia como de seguridad para valorar la calidad de este nuevo G-CSF biosimilar. De la confirmación de los resultados de estos estudios postautorización dependerá la esperable reducción en los costes asociados a este tipo de procesos, lo que podría influir favorablemente sobre la sostenibilidad del sistema sanitario.

7.1 Interpretación de los resultados

Los resultados de este estudio retrospectivo confirman que la movilización de PHSP con Filgrastim biosimilar Zarzio® en pacientes con linfoma y mieloma candidatos a trasplante autólogo y en su primer intento de movilización, son similares a los encontrados con Filgrastim de referencia Neupogen® en términos de eficacia y seguridad. En resumen, (1) el número de fracasos de la movilización, (2) los días de G-CSF necesarios (3) el número de casos que obtienen de forma eficiente más de $2,5 \times 10^6$ /Kg de peso de receptor el 1^{er} día de aféresis, (4) la cantidad de células CD34+ presentes en la SP el día de la aféresis, (5) la cantidad total de células CD34+/Kg de peso de receptor obtenidas, (6) el número de procesos de aféresis realizados, (7) la capacidad clonogénica presente de las células obtenidas, (8) las subpoblaciones CD133+ y CD133- de las células CD34+ obtenidas, (9) la recuperación hematológica después de la infusión, y (10) los efectos adversos recogidos en el grupo de Zarzio® resultaron comparables al grupo control movilizado con Filgrastim de referencia Neupogen®. Estos resultados están

en consonancia con los resultados de un trabajo retrospectivo publicado recientemente¹⁶⁵ con 40 casos iniciales en el grupo de Zarzio®, análogas características de los pacientes, pero con un menor número de variables estudiadas. Nuestro trabajo ha tenido en cuenta un mayor número de variables previas a la movilización de conocido impacto sobre el éxito de movilización^{145,178-181} como son el número de ciclos de quimioterapia recibidos y el estado de la enfermedad previa a la movilización con intención de disminuir la posible influencia de estas variables en cualquiera de los dos grupos. Estos factores fueron comparables en ambos grupos por lo que su posible impacto sobre los resultados finales de este estudio tienen valor.

En cuanto a la recogida de PHSP la tasa encontrada de fracasos de la movilización, 18% en el grupo de Zarzio® y 14% en el de Neupogen®, ha resultado más baja en comparación con los estudios iniciales publicados para este tipo de pacientes y más parecidas a lo encontrado recientemente^{164,165}, aunque algo superiores a lo publicado en el trabajo con Zarzio por Lefrere et al.¹⁶⁵ La diferencia en los resultados de fracaso frente a este último estudio se pueden deber a una mayor edad en nuestro estudio (62 vs 57 años), a un mayor número de ciclos de quimioterapia previa a la movilización (6,5 vs 4, con un máximo de 14 ciclos en nuestro estudio vs 9 en el publicado por lefrere¹⁶⁵), y posiblemente a otros factores relacionados con la pobre movilización como la situación de la enfermedad previa a la movilización (datos no comunicados por Lefrere et al). Sobre la mejoría en el éxito de la movilización actual es posible que haya podido influir un mejor conocimiento actual de todos los factores de pronóstico negativo sobre la movilización de estos pacientes y como consecuencia de ello haya resultado en un mejor manejo de este tipo de pacientes. Evitar ciclos de quimioterapia que

comprometan la reserva medular así como una movilización más precoz, y en mejor situación global de la enfermedad pueden ser algunos de los factores determinantes.

El retraso de la colecta sobre el día previsto según el esquema de movilización es un hecho conocido cuando la movilización se realiza combinando la quimioterapia con el G-CSF a diferencia de cuando se emplea el G-CSF sólo. En nuestro estudio no han existido diferencias en cuanto al número de retrasos producidos sobre el día previsto para la colecta ni en el número de días de necesidad de G-CSF en ninguno de los 2 grupos. El hecho de combinar el G-CSF con quimioterapia incrementa las células CD34+ movilizadas comparado con el G-CSF sólo pero con una mayor variabilidad en el día óptimo de colecta. Es de destacar el hecho de que nuestro trabajo demuestra que Zarzio® es comparable al Neupogen® en la realidad de la práctica diaria asistencial. Nuestros pacientes presentaron un diagnóstico, un tratamiento previo y un esquema de movilización representativo de los pacientes candidatos a trasplante autólogo en la actualidad, lo que ha permitido evaluar la eficacia de Zarzio® en diferentes condiciones y sin una selección (sesgo) de pacientes que ocurre normalmente en los ensayos clínicos con criterios de inclusión más restrictivos. En este mismo sentido los escasos trabajos publicados con el biosimilar Zarzio® y otros biosimilares de G-CSF han presentado datos de pacientes con diagnóstico similar pero con un tratamiento previo a la movilización y para la movilización más uniforme que el nuestro.^{164,165}

Las variables directamente relacionadas con la eficacia del fármaco como son el número de días de administración del G-CSF, el recuento leucocitario, el recuento de plaquetas y número de células CD34+ en la SP el día de entrada a la aféresis resultaron totalmente comparables en ambos grupos prediciendo así el

comportamiento del resto de variables más relacionadas con el proceso global de movilización, que se realizó de forma similar en las dos cohortes aún en diferente momento temporal, volumen procesado, número de células CD34+ /Kg de peso de receptor en el producto, y número de aféresis necesarias.

El número de casos que consiguen más de $2,5 \times 10^6$ de células CD34+ /Kg de peso de receptor en el primer día se consideró una forma de medir la eficiencia del proceso de movilización. El conseguir la celularidad óptima para la realización del trasplante en un solo día de movilización significa, a nuestro juicio, la forma menos molesta para el paciente y la que requiere menos recursos (máxima eficiencia). En la comparación de esta variable, nuevamente, no encontramos diferencias significativas entre los dos grupos ni en el análisis univariable ni en análisis el multivariable (OR) después de ajustar por la edad y por la cantidad de litros de sangre procesada en el primer día, variables que mostraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis univariable.

Los datos de prendimiento hematológico fueron los esperados en ambos grupos. Se evidenció una pequeña diferencia que fue estadísticamente significativa en los días para alcanzar $0,5$ y $1,0 \times 10^9/L$ neutrófilos en SP con igual mediana de 11 días para los dos recuentos y en el los dos grupos. La diferencia observada no tiene relevancia clínica pues se puede explicar por los valores extremos en al cohorte de Neupogen® y al escaso número de pacientes y muy agregados en el grupo de Zarzio®. De hecho en el estudio publicado de Zarzio¹⁶⁵ el prendimiento de ambos grupos para neutrófilos mayor de $0,5 \times 10^9/L$ fue una mediana de 14 días para el grupo de Zarzio® y de 15 días para el grupo de Neupogen® resultados claramente más retrasados que los observados en nuestro estudio para ambos grupos. En cuanto al prendimiento de plaquetas tanto para alcanzar más de 20 como 50

x10⁹/L los dos grupos se mostraron muy similares, sin diferencias estadísticamente significativas y comparables a lo publicado en la literatura para este tipo de trasplantes¹⁰⁰.

7.2 Bondades del estudio

Hasta donde podemos conocer, no se han comunicado previamente resultados funcionales ni de subpoblaciones de las células CD34+ movilizadas con Filgrastim biosimilar. Nuestros estudios cualitativos que evaluaron la capacidad funcional de los PSPH obtenidos mediante el estudio de cultivos invitro de CFU-GM a corto plazo (14 días) movilizadas con Zarzio® han demostrado que las células recogidas presentan una correlación directa con la cantidad de células CD34+ y confirman la similitud cualitativa (funcional) en este sentido entre los dos tipos de fármacos empleados en la movilización.

Igualmente no se han encontrado diferencias significativas entre las subpoblaciones CD133+ y CD133- de la población CD34+ principal. Esto nos permite sugerir que el fármaco biosimilar no solo reproduce los resultados del de referencia en cuanto a número de células CD34+ si no que también, dichas células contienen cantidades similares de otras subpoblaciones celulares, incluyendo unas de las que mantienen mayor capacidad regenerativa, la CD34+CD133+. No obstante, la tendencia encontrada a favor del Filgrastim de referencia en cuanto a una mayor proporción de células CD133+ y menor de CD133- entre las dos cohortes se puede explicar por las diferencias técnicas al realizar la citometría en distintos citómetros en los dos grupos por haberse realizado en periodos temporales diferentes y por ello no ser del todo comparables. En todo caso no podemos descartar una cierta influencia negativa sobre la población CD133+ de la

edad y una mayor proporción de pacientes en situación de respuesta parcial (ambas mayores en el grupo de Zarzio®) con presumible peor reserva medular de PH. En cualquier caso, las proporciones de ambas subpoblaciones en los dos grupos de pacientes se encuentra dentro de lo comunicado previamente en la literatura (mediana de 88,9% de células CD34+CD133 en el grupo de Zarzio® y a 91,1% en el de Neupogen® frente a un 76,5% de mediana de dicha población encontrado en un trabajo con donantes sanos.²⁶

Destacan los resultados en el número de aféresis necesarios para obtener el número de células CD34+ diana. La adecuada concentración de las células CD34+ en SP el día de la colecta, más de $0,01 \times 10^9/L$ de SP en nuestro protocolo, junto con una optimización máxima del funcionamiento del separador y el volumen procesado, permitieron abordar el proceso de la movilización en un solo día hasta en un 55,5% de los pacientes del grupo de Zarzio®. Es posible que los datos ligeramente superiores pero sin significación estadística en este grupo se deban a un mayor volumen de sangre procesado con respecto al grupo control de Neupogen®. No obstante el número total de litros procesados en todo los días y el número de procesos de aféresis fue similar en ambos grupos. El máximo número de procesos fue 3 para los dos grupos. Estos resultados permiten una planificación y una asignación de recursos con la máxima eficiencia posible para el Servicio responsable de este tipo de procedimientos.

7.3 Seguridad

No se pudo realizar una comparación estadísticamente estricta de los efectos adversos entre los dos grupos al no disponerse de una evaluación sistemática de estos datos en el grupo histórico tratado con el Filgrastim de referencia

Neupogen®. Sin embargo la frecuencia y la intensidad de efectos adversos tales como los dolores óseos, astenia, y cefalea, que se recogieron en el grupo de Zarzio®, resultaron comparables a lo publicado previamente por otros autores con Neupogen®.^{165,166} Adicionalmente, esta toxicidad fue la esperada y de fácil manejo con tratamiento sintomático empleado habitualmente (paracetamol). Es de destacar la ausencia de reacciones adversas, a parte de las esperadas, en el grupo tratado con Zarzio®. En cuanto a los efectos a largo plazo de estos biosimilares, la experiencia se va acumulando ya desde el año 2008 en que fueron aprobados. Existen numerosos estudios con G-CSF biosimilar en el contexto de la disminución de la neutropenia febril y en la prevención primaria de la neutropenia en relación con la quimioterapia y no se ha comunicado hasta la fecha efectos adversos diferentes a los ya conocidos con el fármaco de referencia.^{164,165} Más aún, algunos autores consideran que el riesgo de aparición de nuevos y graves efectos adversos después de la comercialización de los biosimilares es inferior a los que se pueden producir con otro tipo de sustancias biológicas de nueva creación o modificaciones de las ya existentes.¹⁶⁰ Adicionalmente, las nuevas tecnologías empleadas en la fabricación de los biosimilares dan como resultado productos de una mayor pureza y calidad, y de más consistente potencia que sus productos originales de referencia.¹⁸³ Finalmente, no se debe olvidar que es necesario recoger los efectos adversos que se pudieran observar más a largo plazo y que por las características de este estudio no se han podido realizar.

7.4 Impacto económico

Actualmente, en España y en el resto de países de la Unión Europea, el Filgrastim biosimilar Zarzio® tiene un coste de aproximadamente un 20% menor que el Filgrastim de referencia Neupogen®.^{150,165} Concretamente, en este estudio con los costes de nuestro hospital la diferencia de precios representó un ahorro medio del 68%. El ahorro conseguido supone el poder disponer de un mayor número de movilizaciones sin incremento de costes o bien este mismo se podría poner a disposición de nuevos tratamientos más costosos y novedosos. En este sentido, y como ejemplo considerando a nuestra Unidad y nuestra casuística, y aplicando el ahorro promedio observado, para unos 30 casos al año de un peso medio por pacientes de 70Kg y con el gasto de G-CSF de 8 días conseguiríamos un ahorro de 131.000 euros al año.

En Europa se estima que con el empleo de los 6 biosimilares actualmente comercializados se podría ahorrar unos 1.600 millones de euros cada año.¹⁸⁴ En términos macroeconómicos, nuestro trabajo viene a contribuir en la evidencia del empleo de los biosimilares como el G-CSF son seguros y eficaces.

Por ello dentro de las limitaciones de este estudio derivadas del relativamente reducido tamaño muestral, del análisis retrospectivo, y del falta de seguimiento a largo plazo de los posibles efectos adversos, podemos afirmar que existe un claro beneficio en la reducción de los costes en la movilización de los progenitores con intención de realizarse un trasplante autólogo. El Neupogen® empleado hasta ahora se puede sustituir por Zarzio® ya que ha demostrado igual número de dosis y de procesos de aféresis necesarios sin afectar al resto de variables que participan en este tipo de procedimientos. Esta posibilidad de empleo de biosimilares sin pérdida de seguridad y eficacia puede suponer un beneficio claro sobre los costes

de estos procesos repercutiendo directamente a la sostenibilidad del sistema sanitario actual.

Conclusiones

8. CONCLUSIONES

1. El Filgrastim biosimilar Zarzio® y el Filgrastim de referencia Neupogen®, empleados en el primer intento de movilización de los pacientes diagnosticados de linfoma y mieloma candidatos a un trasplante autólogo de PHSP, son comparables en cuanto a eficacia.
2. No existen diferencias significativas entre el empleo de los dos fármacos (Zarzio® vs Neupogen®) en cuanto al número de días de G-CSF empleados, el número de fracasos de movilización, el número de aféresis necesarias para obtener la cantidad de células CD34+ adecuada, el número de células totales CD34+/Kg de peso de receptor, la calidad (capacidad funcional y subpoblaciones de células CD34+CD133+) de los productos obtenidos, y a los días para el prendimiento de neutrófilos y plaquetas (recuperación hematológica) postinfusión de los PH.
3. Los efectos adversos a corto plazo relacionados con el empleo del Filgrastim biosimilar Zarzio® para la movilización de los PHSP en pacientes son similares a la comunicado en la literatura con el empleo del Filgrastim de referencia Neupogen®
4. Los costes del empleo de Zarzio®, asumiendo la comparabilidad en eficacia y seguridad con Neupogen® suponen un ahorro importante en el proceso de movilización de los pacientes con linfoma y mieloma candidatos a trasplante autólogo de PHSP.

Bibliografía

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Siena, S., Schiavo, R., Pedrazzoli, P. & Carlo-Stella, C. Therapeutic Relevance of CD34 Cell Dose in Blood Cell Transplantation for Cancer Therapy. *J. Clin. Oncol.* **18**, 1360–1377 (2000).
2. To, L. B., Haylock, D. N., Simmons, P. J. & Juttner, C. A. The Biology and Clinical Uses of Blood Stem Cells. *Blood* **89**, 2233–2258 (1997).
3. Gratwohl, A., Baldomero, H., Frauendorfer, K., Urbano-Ispizua, A. & Niederwieser, D. Results of the EBMT activity survey 2005 on haematopoietic stem cell transplantation: focus on increasing use of unrelated donors. *Bone Marrow Transplant.* **39**, 71–87 (2007).
4. Abrams, R. A., Glaubiger, D., Appelbaum, F. R. & Deisseroth, A. B. Result of attempted hematopoietic reconstitution using isologous, peripheral blood mononuclear cells: a case report. *Blood* **56**, 516–520 (1980).
5. Kessinger, A., Armitage, J. O., Landmark, J. D. & Weisenburger, D. D. Reconstitution of human hematopoietic function with autologous cryopreserved circulating stem cells. *Exp. Hematol.* **14**, 192–196 (1986).
6. Korblyng, M. *et al.* Autologous transplantation of blood-derived hemopoietic stem cells after myeloablative therapy in a patient with Burkitt's lymphoma. *Blood* **67**, 529–532 (1986).
7. Juttner, C. A., To, L. B., Haylock, D. N., Branford, A. & Kimber, R. J. Circulating autologous stem cells collected in very early remission from acute non-lymphoblastic leukaemia produce prompt but incomplete haemopoietic reconstitution after high dose melphalan or supralethal chemoradiotherapy. *Br. J. Haematol.* **61**, 739–745 (1985).
8. To, L. B., Dyson, P. G. & Juttner, C. A. Cell-dose effect in circulating stem-cell autografting. *Lancet* **2**, 404–405 (1986).
9. Socinski, M. *et al.* Granulocyte-macrophage colony stimulating factor expands the circulating haemopoietic progenitor cell compartment in man. *The Lancet* **331**, 1194–1198 (1988).
10. Gianni, A. *et al.* Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to harvest circulating haemopoietic stem cells for autotransplantation. *The Lancet* **334**, 580–585 (1989).
11. Vogel, W. *et al.* Correlation between granulocyte/macrophage-colony-forming units and CD34+ cells in apheresis products from patients treated with different chemotherapy regimens and granulocyte-colony-stimulating factor to mobilize peripheral blood progenitor cells. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **124**, 341–345 (1998).
12. To, L. B. *et al.* A comparative study of the phenotype and proliferative capacity of peripheral blood (PB) CD34+ cells mobilized by four different protocols and those of steady-phase PB and bone marrow CD34+ cells. *Blood* **84**, 2930–2939 (1994).
13. Bensinger, W. *et al.* Factors that influence collection and engraftment of autologous peripheral-blood stem cells. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **13**, 2547–2555 (1995).
14. Bender, J. G. *et al.* Correlation of colony-forming cells, long-term culture initiating cells and CD34+ cells in apheresis products from patients mobilized for

- peripheral blood progenitors with different regimens. *Bone Marrow Transplant.* **13**, 479–485 (1994).
15. Siena, S. *et al.* Flow cytometry for clinical estimation of circulating hematopoietic progenitors for autologous transplantation in cancer patients. *Blood* **77**, 400–409 (1991).
 16. Sutherland, D. R., Anderson, L., Keeney, M., Nayar, R. & Chin-Yee, I. The ISHAGE Guidelines for CD34+ Cell Determination by Flow Cytometry. *J. Hematother.* **5**, 213–226 (1996).
 17. Brecher, M. E., Sims, L., Schmitz, J., Shea, T. & Bentley, S. A. North American Multicenter Study on flow cytometric enumeration of CD34+ hematopoietic stem cells. *J. Hematother.* **5**, 227–236 (1996).
 18. Ross, A., Ruud, E. & Sharp, J. Report of the Tumor Evaluation Committee workshops at ISHAGE 2001. *Cytotherapy* **4**, 79–81 (2002).
 19. Pecora, A. L. *et al.* CD34+CD33- cells influence days to engraftment and transfusion requirements in autologous blood stem-cell recipients. *J. Clin. Oncol.* **16**, 2093–2104 (1998).
 20. Peters, W. P. *et al.* Comparative effects of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) on priming peripheral blood progenitor cells for use with autologous bone marrow after high-dose chemotherapy. *Blood* **81**, 1709–1719 (1993).
 21. De Boer, F. *et al.* The phenotypic profile of CD34-positive peripheral blood stem cells in different mobilization regimens. *Br. J. Haematol.* **111**, 1138–1144 (2000).
 22. Ninan, M. J., Flowers, C. R., Roback, J. D., Arellano, M. L. & Waller, E. K. Posttransplant Thrombopoiesis Predicts Survival in Patients Undergoing Autologous Hematopoietic Progenitor Cell Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **13**, 895–904 (2007).
 23. Handgretinger, R. *et al.* Biology and Plasticity of CD133+ Hematopoietic Stem Cells. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **996**, 141–151 (2003).
 24. Hicks, C., Wong, R., Manoharan, A. & Kwan, Y. L. Viable CD34+/CD133+ blood progenitor cell dose as a predictor of haematopoietic engraftment in multiple myeloma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Ann. Hematol.* **86**, 591–598 (2007).
 25. Jaime-Pérez, J. C. *et al.* Mobilization kinetics of CD133+ hematopoietic progenitor cells for hematopoietic grafting. *Transfusion (Paris)* **49**, 532–535 (2009).
 26. Jaime-Pérez, J. C. *et al.* CD133+ cell content does not influence recovery time after hematopoietic stem cell transplantation. *Transfusion (Paris)* **49**, 2390–2394 (2009).
 27. Richman, C. M., Weiner, R. S. & Yankee, R. A. Increase in circulating stem cells following chemotherapy in man. *Blood* **47**, 1031–1039 (1976).
 28. Petit, I. *et al.* G-CSF induces stem cell mobilization by decreasing bone marrow SDF-1 and up-regulating CXCR4. *Nat. Immunol.* **3**, 687–694 (2002).
 29. Kiel, M. J. *et al.* SLAM Family Receptors Distinguish Hematopoietic Stem and Progenitor Cells and Reveal Endothelial Niches for Stem Cells. *Cell* **121**, 1109–1121 (2005).
 30. Papayannopoulou, T. & Nakamoto, B. Peripheralization of hemopoietic progenitors in primates treated with anti-VLA4 integrin. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **90**, 9374–9378 (1993).
 31. Avigdor, A. *et al.* CD44 and hyaluronic acid cooperate with SDF-1 in the

- trafficking of human CD34+ stem/progenitor cells to bone marrow. *Blood* **103**, 2981–2989 (2004).
32. Scott, L. M., Priestley, G. V. & Papayannopoulou, T. Deletion of $\alpha 4$ Integrins from Adult Hematopoietic Cells Reveals Roles in Homeostasis, Regeneration, and Homing. *Mol. Cell. Biol.* **23**, 9349–9360 (2003).
 33. Bullard, D. C. *et al.* Infectious susceptibility and severe deficiency of leukocyte rolling and recruitment in E-selectin and P-selectin double mutant mice. *J. Exp. Med.* **183**, 2329–2336 (1996).
 34. Pelus, L. M., Horowitz, D., Cooper, S. C. & King, A. G. Peripheral blood stem cell mobilization: A role for CXC chemokines. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **43**, 257–275 (2002).
 35. Liles, W. C. *et al.* Mobilization of hematopoietic progenitor cells in healthy volunteers by AMD3100, a CXCR4 antagonist. *Blood* **102**, 2728–2730 (2003).
 36. Broxmeyer, H. E. *et al.* Rapid mobilization of murine and human hematopoietic stem and progenitor cells with AMD3100, a CXCR4 antagonist. *J. Exp. Med.* **201**, 1307–1318 (2005).
 37. Liles, W. C. *et al.* Augmented mobilization and collection of CD34+ hematopoietic cells from normal human volunteers stimulated with granulocyte-colony-stimulating factor by single-dose administration of AMD3100, a CXCR4 antagonist. *Transfusion (Paris)* **45**, 295–300 (2005).
 38. Vroon, A. *et al.* GRK6 deficiency is associated with enhanced CXCR4-mediated neutrophil chemotaxis in vitro and impaired responsiveness to G-CSF in vivo. *J. Leukoc. Biol.* **75**, 698–704 (2004).
 39. Semerad, C. L. *et al.* G-CSF potently inhibits osteoblast activity and CXCL12 mRNA expression in the bone marrow. *Blood* **106**, 3020–3027 (2005).
 40. Lévesque, J. P., Leavesley, D. I., Niutta, S., Vadas, M. & Simmons, P. J. Cytokines increase human hemopoietic cell adhesiveness by activation of very late antigen (VLA)-4 and VLA-5 integrins. *J. Exp. Med.* **181**, 1805–1815 (1995).
 41. Lévesque, J.-P., Hendy, J., Takamatsu, Y., Simmons, P. J. & Bendall, L. J. Disruption of the CXCR4/CXCL12 chemotactic interaction during hematopoietic stem cell mobilization induced by G-CSF or cyclophosphamide. *J. Clin. Invest.* **111**, 187–196 (2003).
 42. Levesque, J.-P. *et al.* Characterization of hematopoietic progenitor mobilization in protease-deficient mice. *Blood* **104**, 65–72 (2004).
 43. Semerad, C. L., Liu, F., Gregory, A. D., Stumpf, K. & Link, D. C. G-CSF Is an Essential Regulator of Neutrophil Trafficking from the Bone Marrow to the Blood. *Immunity* **17**, 413–423 (2002).
 44. Pilarski, L. M. *et al.* Potential Role for Hyaluronan and the Hyaluronan Receptor RHAMM in Mobilization and Trafficking of Hematopoietic Progenitor Cells. *Blood* **93**, 2918–2927 (1999).
 45. Schmits, R. *et al.* CD44 Regulates Hematopoietic Progenitor Distribution, Granuloma Formation, and Tumorigenicity. *Blood* **90**, 2217–2233 (1997).
 46. Vermeulen, M. *et al.* Role of Adhesion Molecules in the Homing and Mobilization of Murine Hematopoietic Stem and Progenitor Cells. *Blood* **92**, 894–900 (1998).
 47. Frenette, P. S., Mayadas, T. N., Rayburn, H., Hynes, R. O. & Wagner, D. D. Susceptibility to Infection and Altered Hematopoiesis in Mice Deficient in Both P- and E-Selectins. *Cell* **84**, 563–574 (1996).
 48. Frenette, P. S. & Weiss, L. Sulfated glycans induce rapid hematopoietic

- progenitor cell mobilization: evidence for selectin-dependent and independent mechanisms. *Blood* **96**, 2460–2468 (2000).
49. Sweeney, E. A. *et al.* Mobilization of stem/progenitor cells by sulfated polysaccharides does not require selectin presence. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **97**, 6544–6549 (2000).
 50. King, A. G. *et al.* Rapid mobilization of murine hematopoietic stem cells with enhanced engraftment properties and evaluation of hematopoietic progenitor cell mobilization in rhesus monkeys by a single injection of SB-251353, a specific truncated form of the human CXC chemokine GRO β . *Blood* **97**, 1534–1542 (2001).
 51. Wright, D. E., Bowman, E. P., Wagers, A. J., Butcher, E. C. & Weissman, I. L. Hematopoietic Stem Cells Are Uniquely Selective in Their Migratory Response to Chemokines. *J. Exp. Med.* **195**, 1145–1154 (2002).
 52. Watanabe, T. *et al.* GM-CSF-mobilized peripheral blood CD34+ cells differ from steady-state bone marrow CD34+ cells in adhesion molecule expression. *Bone Marrow Transplant.* **19**, 1175–1181 (1997).
 53. Möhle, R., Haas, R. & Hunstein, W. Expression of adhesion molecules and c-kit on CD34+ hematopoietic progenitor cells: comparison of cytokine-mobilized blood stem cells with normal bone marrow and peripheral blood. *J. Hematother.* **2**, 483–489 (1993).
 54. Kim, H. K., Sierra, M. D. L. L., Williams, C. K., Gulino, A. V. & Tosato, G. G-CSF down-regulation of CXCR4 expression identified as a mechanism for mobilization of myeloid cells. *Blood* **108**, 812–820 (2006).
 55. Dührsen, U. *et al.* Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on hematopoietic progenitor cells in cancer patients. *Blood* **72**, 2074–2081 (1988).
 56. Bensinger, W. I. *et al.* Peripheral blood stem cells (PBSCs) collected after recombinant granulocyte colony stimulating factor (rhG-CSF): an analysis of factors correlating with the tempo of engraftment after transplantation. *Br. J. Haematol.* **87**, 825–831 (1994).
 57. Chao, N. J. *et al.* Granulocyte colony-stimulating factor ‘mobilized’ peripheral blood progenitor cells accelerate granulocyte and platelet recovery after high-dose chemotherapy. *Blood* **81**, 2031–2035 (1993).
 58. Nademanee, A. *et al.* High-dose therapy followed by autologous peripheral-blood stem-cell transplantation for patients with Hodgkin’s disease and non-Hodgkin’s lymphoma using unprimed and granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral-blood stem cells. *J. Clin. Oncol.* **12**, 2176–2186 (1994).
 59. Abdelkefi, A. *et al.* Prospective randomised comparison of the COBE spectra version 6 and haemonetics MCS(+) cell separators for hematopoietic progenitor cells leucapheresis in patients with multiple myeloma. *J. Clin. Apheresis* **21**, 111–115 (2006).
 60. Pettengell, R. *et al.* Peripheral blood progenitor cell transplantation in lymphoma and leukemia using a single apheresis. *Blood* **82**, 3770–3777 (1993).
 61. Ad, H. *et al.* Optimal timing for collections of blood progenitor cells following induction chemotherapy and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for autologous transplantation in advanced breast cancer. *Leukemia* **7**, 1738–1746 (1993).
 62. Haas, R. *et al.* Sequential high-dose therapy with peripheral-blood progenitor-cell support in low-grade non-Hodgkin’s lymphoma. *J. Clin. Oncol.* **12**, 1685–1692 (1994).

63. Passos-Coelho, J. L. *et al.* Predictive factors for peripheral-blood progenitor-cell collections using a single large-volume leukapheresis after cyclophosphamide and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor mobilization. *J. Clin. Oncol.* **13**, 705–714 (1995).
64. Bandarenko, N., Sims, L. C. & Brecher, M. E. Circulating CD34+ cell counts are predictive of CD34+ peripheral blood progenitor cell yields. *Transfusion (Paris)* **37**, 1218–1218 (1997).
65. Fu, P. *et al.* Pre-mobilization therapy blood CD34+ cell count predicts the likelihood of successful hematopoietic stem cell mobilization. *Bone Marrow Transplant.* **38**, 189–196 (2006).
66. Desikan, K. R. *et al.* Collection of more hematopoietic progenitor cells with large volume leukapheresis in patients with multiple myeloma. *Leuk. Lymphoma* **28**, 501–508 (1998).
67. Moller, A. K. H., Dickmeiss, E., Geisler, C. H. & Christensen, L. D. Recruitment of CD34 + Cells During Large-Volume Leukapheresis. *J. Hematother. Stem Cell Res.* **10**, 837–853 (2001).
68. Schwarzer, A. P., Messino, N. M., Gibson, M., Akers, C. & Taouk, Y. A Randomized Trial of Leukapheresis Volumes, 7 L versus 10 L: An Assessment of Efficacy and Patient Tolerance. *J. Hematother. Stem Cell Res.* **9**, 269–274 (2000).
69. Demirer, T. *et al.* A randomized trial of assessment of efficacy of leukapheresis volumes, 8 liters vs 12 liters. *Bone Marrow Transplant.* **29**, 893–897 (2002).
70. Fontana, S. *et al.* Progenitor cell recruitment during individualized high-flow, very-large-volume apheresis for autologous transplantation improves collection efficiency. *Transfusion (Paris)* **46**, 1408–1416 (2006).
71. Richard, R. E. *et al.* Collection of blood stem cells from patients with sickle cell anemia. *Blood Cells. Mol. Dis.* **35**, 384–388 (2005).
72. Statkute, L. *et al.* Mobilization, harvesting and selection of peripheral blood stem cells in patients with autoimmune diseases undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* **39**, 317–329 (2007).
73. Olsson-Strömberg, U. *et al.* Successful mobilization of Ph-negative blood stem cells with intensive chemotherapy + G-CSF in patients with chronic myelogenous leukemia in first chronic phase. *Leuk. Lymphoma* **47**, 1768–1773 (2006).
74. Brown, R. A. *et al.* Long-Term Follow-Up of High-Risk Allogeneic Peripheral-Blood Stem-Cell Transplant Recipients: Graft-Versus-Host Disease and Transplant-Related Mortality. *J. Clin. Oncol.* **17**, 806–806 (1999).
75. Bensinger, W. I. *et al.* Transplantation of Bone Marrow as Compared with Peripheral-Blood Cells from HLA-Identical Relatives in Patients with Hematologic Cancers. *N. Engl. J. Med.* **344**, 175–181 (2001).
76. Schmitz, N. *et al.* Primary transplantation of allogeneic peripheral blood progenitor cells mobilized by filgrastim (granulocyte colony-stimulating factor) [see comments]. *Blood* **85**, 1666–1672 (1995).
77. Körbling, M. & Anderlini, P. Peripheral blood stem cell versus bone marrow allotransplantation: does the source of hematopoietic stem cells matter? *Blood* **98**, 2900–2908 (2001).
78. Reiffers, J. *et al.* Peripheral blood progenitor cell transplantation in 118 patients with hematological malignancies: analysis of factors affecting the rate of

- engraftment. *J. Hematother.* **3**, 185–191 (1994).
79. Glaspy, J. A. *et al.* Peripheral Blood Progenitor Cell Mobilization Using Stem Cell Factor in Combination With Filgrastim in Breast Cancer Patients. *Blood* **90**, 2939–2951 (1997).
 80. Beguin, Y. *et al.* Hematopoietic recovery in cancer patients after transplantation of autologous peripheral blood CD34+ cells or unmanipulated peripheral blood stem and progenitor cells. *Transfusion (Paris)* **38**, 199–208 (1998).
 81. Mahé, B. *et al.* G-CSF alone mobilizes sufficient peripheral blood CD34+ cells for positive selection in newly diagnosed patients with myeloma. *Br. J. Haematol.* **92**, 263–268 (1996).
 82. Aglietta, M. *et al.* Kinetics of human hemopoietic cells after in vivo administration of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J. Clin. Invest.* **83**, 551–557 (1989).
 83. Bishop, M. R. *et al.* High-dose therapy and peripheral blood progenitor cell transplantation: effects of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on the autograft. *Blood* **83**, 610–616 (1994).
 84. Bolwell, B. J. *et al.* Comparison of G-CSF with GM-CSF for mobilizing peripheral blood progenitor cells and for enhancing marrow recovery after autologous bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant.* **14**, 913–918 (1994).
 85. Sutherland, H. J., Eaves, C. J., Lansdorp, P. M., Phillips, G. L. & Hogge, D. E. Kinetics of committed and primitive blood progenitor mobilization after chemotherapy and growth factor treatment and their use in autotransplants. *Blood* **83**, 3808–3814 (1994).
 86. Weaver, C. H. *et al.* Randomized Trial of Filgrastim, Sargramostim, or Sequential Sargramostim and Filgrastim After Myelosuppressive Chemotherapy for the Harvesting of Peripheral-Blood Stem Cells. *J. Clin. Oncol.* **18**, 43–43 (2000).
 87. Engelhardt, M., Bertz, H., Afting, M., Waller, C. F. & Finke, J. High- Versus Standard-Dose Filgrastim (rhG-CSF) for Mobilization of Peripheral-Blood Progenitor Cells From Allogeneic Donors and CD34+ Immunoselection. *J. Clin. Oncol.* **17**, 2160–2160 (1999).
 88. Lefrere, F. *et al.* Successful peripheral blood stem cell harvesting with granulocyte colony-stimulating factor alone after previous mobilization failure. *Haematologica* **89**, 1532–1534 (2004).
 89. Kröger, N. *et al.* A randomized comparison of once versus twice daily recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for stem cell mobilization in healthy donors for allogeneic transplantation. *Br. J. Haematol.* **111**, 761–765 (2000).
 90. Komeno, Y. *et al.* A randomized controlled trial to compare once- versus twice-daily filgrastim for mobilization of peripheral blood stem cells from healthy donors. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* **12**, 408–413 (2006).
 91. Kim, S. *et al.* Prospective randomized comparative observation of single- vs split-dose lenograstim to mobilize peripheral blood progenitor cells following chemotherapy in patients with multiple myeloma or non-Hodgkin's lymphoma. *Ann. Hematol.* **84**, 742–747 (2005).
 92. Bochennek, K. *et al.* Hourly monitoring of circulating CD34+ cells to optimize timing of autologous apheresis in pediatric patients. *Bone Marrow*

Transplant. **36**, 481–489 (2005).

93. Neben, S., Marcus, K. & Mauch, P. Mobilization of hematopoietic stem and progenitor cell subpopulations from the marrow to the blood of mice following cyclophosphamide and/or granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* **81**, 1960–1967 (1993).

94. Siena, S. *et al.* Circulation of CD34+ hematopoietic stem cells in the peripheral blood of high-dose cyclophosphamide-treated patients: enhancement by intravenous recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Blood* **74**, 1905–1914 (1989).

95. Koç, O. N. *et al.* Randomized cross-over trial of progenitor-cell mobilization: high-dose cyclophosphamide plus granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor plus G-CSF. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **18**, 1824–1830 (2000).

96. Stewart, D. A. *et al.* Superior autologous blood stem cell mobilization from dose-intensive cyclophosphamide, etoposide, cisplatin plus G-CSF than from less intensive chemotherapy regimens. *Bone Marrow Transplant.* **23**, 111–117 (1999).

97. Narayanasami, U. *et al.* Randomized trial of filgrastim versus chemotherapy and filgrastim mobilization of hematopoietic progenitor cells for rescue in autologous transplantation. *Blood* **98**, 2059–2064 (2001).

98. Karanth, M. *et al.* A randomised study comparing peripheral blood progenitor mobilisation using intermediate-dose cyclophosphamide plus lenograstim with lenograstim alone. *Bone Marrow Transplant.* **34**, 399–403 (2004).

99. Knudsen, L. M., Rasmussen, T., Nikolaisen, K. & Johnsen, H. E. Mobilisation of tumour cells along with CD34+ cells to peripheral blood in multiple myeloma. *Eur. J. Haematol.* **67**, 289–295 (2001).

100. Shea, T. C. & DiPersio, J. F. in *Thomas Hematop. Cell Transplant.* (Head, F. R. A. M. M. D., Physician, S. J. F. M. D. S., Chief, R. S. N. Md. of M. & Medicine, K. G. B. M., FACP Emeritusessor of) 590–604 (Wiley-Blackwell, 2009). at <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781444303537.ch41/summary>>

101. Krishnan, A. *et al.* Predictors of therapy-related leukemia and myelodysplasia following autologous transplantation for lymphoma: an assessment of risk factors. *Blood* **95**, 1588–1593 (2000).

102. Lefrere, F. *et al.* A double-blind low dose-finding phase II study of granulocyte colony-stimulating factor combined with chemotherapy for stem cell mobilization in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* **91**, 550–553 (2006).

103. Dingli, D. *et al.* Cyclophosphamide mobilization does not improve outcome in patients receiving stem cell transplantation for multiple myeloma. *Clin. Lymphoma Myeloma* **6**, 384–388 (2006).

104. Fitoussi, O. *et al.* A comparison of toxicity following two different doses of cyclophosphamide for mobilization of peripheral blood progenitor cells in 116 multiple myeloma patients. *Bone Marrow Transplant.* **27**, 837–842 (2001).

105. Gojo, I. *et al.* High-dose cyclophosphamide with or without etoposide for mobilization of peripheral blood progenitor cells in patients with multiple myeloma: efficacy and toxicity. *Bone Marrow Transplant.* **34**, 69–76 (2004).

106. Reiser, M. *et al.* Successful peripheral blood stem cell mobilization with etoposide (VP-16) in patients with relapsed or resistant lymphoma who failed cyclophosphamide mobilization. *Bone Marrow Transplant.* **23**, 1223–1228 (1999).

107. Ashihara, E. *et al.* Feasibility and efficacy of high-dose etoposide followed by low-dose G-CSF as a mobilization regimen in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* **85**, 1112–1114 (2000).
108. Tarella, C. *et al.* High-dose ara-C with autologous peripheral blood progenitor cell support induces a marked progenitor cell mobilization: an indication for patients at risk for low mobilization. *Bone Marrow Transplant.* **30**, 725–732 (2002).
109. Damon, L. *et al.* Cyto reduction of lymphoid malignancies and mobilization of blood hematopoietic progenitor cells with high doses of cyclophosphamide and etoposide plus filgrastim. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* **12**, 316–324 (2006).
110. Tricot, G., Cottler-Fox, M. H. & Calandra, G. Safety and efficacy assessment of plerixafor in patients with multiple myeloma proven or predicted to be poor mobilizers, including assessment of tumor cell mobilization. *Bone Marrow Transplant.* **45**, 63–68 (2009).
111. Duarte, R. F. *et al.* Plerixafor plus granulocyte CSF can mobilize hematopoietic stem cells from multiple myeloma and lymphoma patients failing previous mobilization attempts: EU compassionate use data. *Bone Marrow Transplant.* **46**, 52–58 (2011).
112. Calandra, G. *et al.* AMD3100 plus G-CSF can successfully mobilize CD34+ cells from non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease and multiple myeloma patients previously failing mobilization with chemotherapy and/or cytokine treatment: compassionate use data. *Bone Marrow Transplant.* **41**, 331–338 (2008).
113. Fowler, C. J. *et al.* Rescue from failed growth factor and/or chemotherapy HSC mobilization with G-CSF and plerixafor (AMD3100): an institutional experience. *Bone Marrow Transplant.* **43**, 909–917 (2009).
114. Jacob, J. F. *et al.* Mobilization strategies for the collection of peripheral blood progenitor cells: Results from a pilot study of delayed addition G-CSF following chemotherapy and review of the literature. *Exp. Hematol.* **34**, 1443–1450 (2006).
115. Kopf, B. *et al.* A randomized study comparing filgrastim versus lenograstim versus molgramostim plus chemotherapy for peripheral blood progenitor cell mobilization. *Bone Marrow Transplant.* **38**, 407–412 (2006).
116. Hart, C., Blank, C., Krause, S. W., Andreesen, R. & Hennemann, B. Ifosfamide, epirubicin, and etoposide (IEV) mobilize peripheral blood stem cells more efficiently than cyclophosphamide/etoposide. *Ann. Hematol.* **86**, 575–581 (2007).
117. Moskowitz, C. H. *et al.* Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide: A Highly Effective Cyto reduction and Peripheral-Blood Progenitor-Cell Mobilization Regimen for Transplant-Eligible Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* **17**, 3776–3785 (1999).
118. Petit, J. *et al.* Feasibility of ESHAP + G-CSF as Peripheral Blood Hematopoietic Progenitor Cell Mobilisation Regimen in Resistant and Relapsed Lymphoma: a Single-Center Study of 22 Patients. (2009). at <<http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/10428199909083387>>
119. Bishton, M. J. *et al.* Ifosfamide, etoposide and epirubicin is an effective combined salvage and peripheral blood stem cell mobilisation regimen for transplant-eligible patients with non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease. *Br. J. Haematol.* **136**, 752–761 (2007).
120. Akhtar, S. *et al.* ESHAP+fixed dose G-CSF as autologous peripheral blood

stem cell mobilization regimen in patients with relapsed or refractory diffuse large cell and Hodgkin's lymphoma: a single institution result of 127 patients. *Bone Marrow Transplant.* **37**, 277–282 (2006).

121. D'Sa, S. *et al.* Etoposide, methylprednisolone, cytarabine and cisplatin successfully cytoreduces resistant myeloma patients and mobilizes them for transplant without adverse effects. *Br. J. Haematol.* **125**, 756–765 (2004).
122. Mele, A. *et al.* Mini-ICE effectively mobilises peripheral blood stem cells after fludarabine-based regimens in acute myeloid leukaemia. *Eur. J. Haematol.* **74**, 277–281 (2005).
123. Endo, T. *et al.* Peripheral blood stem cell mobilization following CHOP plus rituximab therapy combined with G-CSF in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* **33**, 703–707 (2004).
124. Smardova, L. *et al.* Successful mobilization of peripheral blood stem cells with the DHAP regimen (dexamethasone, cytarabine, cisplatin) plus granulocyte colony-stimulating factor in patients with relapsed Hodgkin's disease. *Leuk. Lymphoma* **46**, 1017–1022 (2005).
125. Lefrère, F. *et al.* The VAD chemotherapy regimen plus a G-CSF dose of 10 µg/kg is as effective and less toxic than high-dose cyclophosphamide plus a G-CSF dose of 5 µg/kg for progenitor cell mobilization: results from a monocentric study of 82 patients. *Bone Marrow Transplant.* **37**, 725–729 (2006).
126. Hosing, C. *et al.* High-dose rituximab does not negatively affect peripheral blood stem cell mobilization kinetics in patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk. Lymphoma* **47**, 1290–1294 (2006).
127. Belhadj, K. *et al.* Efficiency of in vivo purging with rituximab prior to autologous peripheral blood progenitor cell transplantation in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: a single institution study. *Ann. Oncol.* **15**, 504–510 (2004).
128. Arcaini, L. *et al.* A model of in vivo purging with Rituximab and high-dose AraC in follicular and mantle cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* **34**, 175–179 (2004).
129. Hoerr, A. L. *et al.* Effects of Pretransplantation Treatment With Rituximab on Outcomes of Autologous Stem-Cell Transplantation for Non-Hodgkin's Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* **22**, 4561–4566 (2004).
130. Van Heeckeren, W. J. *et al.* Randomised comparison of two B-cell purging protocols for patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma: in vivo purging with rituximab versus ex vivo purging with CliniMACS CD34 cell enrichment device. *Br. J. Haematol.* **132**, 42–55 (2006).
131. Bensinger, W. I. *et al.* Transplantation of allogeneic peripheral blood stem cells mobilized by recombinant human granulocyte colony-stimulating factor [see comments]. *Blood* **85**, 1655–1658 (1995).
132. Tricot, G. *et al.* Peripheral blood stem cell transplants for multiple myeloma: identification of favorable variables for rapid engraftment in 225 patients. *Blood* **85**, 588–596 (1995).
133. Dreger, P. *et al.* Autologous progenitor cell transplantation: prior exposure to stem cell- toxic drugs determines yield and engraftment of peripheral blood progenitor cell but not of bone marrow grafts. *Blood* **86**, 3970–3978 (1995).
134. Moskowitz, C. H. *et al.* Factors affecting mobilization of peripheral blood progenitor cells in patients with lymphoma. *Clin. Cancer Res.* **4**, 311–316 (1998).
135. Weaver, C. H., Zhen, B. & Buckner, C. D. Treatment of patients with malignant lymphoma with Mini-BEAM reduces the yield of CD34+ peripheral blood

- stem cells. *Bone Marrow Transplant.* **21**, 1169–1170 (1998).
136. Nickenig, C. *et al.* Initial chemotherapy with mitoxantrone, chlorambucil, prednisone impairs the collection of stem cells in patients with indolent lymphomas--results of a randomized comparison by the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* **18**, 136–142 (2007).
 137. Pérez-Calvo, J. *et al.* A single prior course of BCNU-cisplatin chemotherapy has a significant deleterious effect on mobilization kinetics of otherwise untreated patients. *Bone Marrow Transplant.* **33**, 499–502 (2004).
 138. Michallet, M. *et al.* Peripheral blood stem cell (PBSC) mobilization and transplantation after fludarabine therapy in chronic lymphocytic leukaemia (CLL): a report of the European Blood and Marrow Transplantation (EBMT) CLL subcommittee on behalf of the EBMT Chronic Leukaemias Working Party (CLWP). *Br. J. Haematol.* **108**, 595–601 (2000).
 139. Visani, G. *et al.* Fludarabine-containing regimens severely impair peripheral blood stem cells mobilization and collection in acute myeloid leukaemia patients. *Br. J. Haematol.* **105**, 775–779 (1999).
 140. Tournilhac, O. *et al.* Impact of frontline fludarabine and cyclophosphamide combined treatment on peripheral blood stem cell mobilization in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* **103**, 363–365 (2004).
 141. Kobbe, G. *et al.* Factors influencing G-CSF-mediated mobilization of hematopoietic progenitor cells during steady-state hematopoiesis in patients with malignant lymphoma and multiple myeloma. *Ann. Hematol.* **78**, 456–462 (1999).
 142. Keane, C. *et al.* The Hyper-CVAD chemotherapy regimen has an adverse long-term impact on the ability to mobilize peripheral blood stem cells, which can be readily circumvented by using the early cycles for mobilization. *Hematol. Oncol.* **24**, 159–163 (2006).
 143. Fraipont, V. *et al.* Successful mobilization of peripheral blood HPCs with G-CSF alone in patients failing to achieve sufficient numbers of CD34+ cells and/or CFU-GM with chemotherapy and G-CSF. *Transfusion (Paris)* **40**, 339–347 (2000).
 144. Mijovic, A., Pagliuca, A. & Mufti, G. J. The 'G-CSF test': the response to a single dose of granulocyte colony-stimulating factor predicts mobilization of hemopoietic progenitors in patients with hematologic malignancies. *Exp. Hematol.* **27**, 1204–1209 (1999).
 145. Olivieri, A. *et al.* Proposed definition of 'poor mobilizer' in lymphoma and multiple myeloma: an analytic hierarchy process by ad hoc working group Gruppo ItalianoTrapianto di Midollo Osseo. *Bone Marrow Transplant.* **47**, 342–351 (2012).
 146. Stiff, P. J. Management strategies for the hard-to-mobilize patient. *Bone Marrow Transplant.* **23 Suppl 2**, S29–33 (1999).
 147. Brown, R. A. *et al.* Factors that influence the collection and engraftment of allogeneic peripheral-blood stem cells in patients with hematologic malignancies. *J. Clin. Oncol.* **15**, 3067–3074 (1997).
 148. Fruehauf, S. *et al.* Peripheral blood progenitor cell (PBPC) counts during steady-state haemopoiesis enable the estimation of the yield of mobilized PBPC after granulocyte colony-stimulating factor supported cytotoxic chemotherapy: an update on 100 patients. *Br. J. Haematol.* **105**, 786–794 (1999).
 149. Gascon, P. Presently available biosimilars in hematology-oncology: G-CSF. *Target. Oncol.* **7**, 29–34 (2012).
 150. Aapro, M. Biosimilars in oncology: current and future perspectives. *Generics*

Biosimilars Initiat. J. **2**, (2013).

151. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues [homepage of the Internet]. 2006a [cited 2013 May 24]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003953.pdf.

152. Dranitsaris, D. G., Amir, E. & Dorward, K. Biosimilars of Biological Drug Therapies. *Drugs* **71**, 1527–1536 (2011).

153. European Medicines Agency. Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins [homepage of the Internet]. 2007 [cited 2013 May 24]. Available from:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003947.pdf.

154. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues [homepage of the Internet]. 2006b [cited 2013 May 24]. Available from:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003920.pdf.

155. Directiva 2001/83/CE, modificada por la directiva 2004/27/CE (transpuesta mediante el Decreto Legislativo 219/2006).

156. Weise, M. *et al.* Biosimilars—why terminology matters. *Nat. Biotechnol.* **29**, 690–693 (2011).

157. European Medicine Agency Evaluation of Medicines for Human Use. Assessment report for Zarzio. EMEA/CHMP/651339/2008. Procedure no. EMEA/H/C/000917.

158. WHO Expert Committee on Biological Standardization (2009) Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs). World Health Organization, Geneva, Switzerland.

159. Shaw, B. E., Confer, D. L., Hwang, W. Y., Pamphilon, D. H. & Pulsipher, M. A. Concerns about the use of biosimilar granulocyte colony-stimulating factors for the mobilization of stem cells in normal donors: position of the World Marrow Donor Association. *Haematologica* **96**, 942–947 (2011).

160. Weise, M. *et al.* Biosimilars: what clinicians should know. *Blood* **120**, 5111–5117 (2012).

161. Ferro, H. H. *et al.* Utilization study of filgrastim (Neutromax®) during autologous haematopoietic precursor transplantation for myeloma and lymphoma patients. *Transfus. Apher. Sci.* **41**, 87–93 (2009).

162. Andreola, G. *et al.* Plerixafor and Filgrastim XM02 (Tevagastim®) as a first line peripheral blood stem cell mobilisation strategy in patients with multiple myeloma and lymphoma candidate to autologous bone marrow transplantation. *Eur. J. Haematol.* **88**, 154–158 (2012).

163. Schmitt, M. *et al.* Mobilization of PBSC for allogeneic transplantation by the use of the G-CSF biosimilar XM02 in healthy donors. *Bone Marrow Transplant.* (2013). doi:10.1038/bmt.2012.270

164. Publicover, A. *et al.* Use of a biosimilar granulocyte colony-stimulating factor for peripheral blood stem cell mobilization: an analysis of mobilization and engraftment. *Br. J. Haematol.* **162**, 107–111 (2013).

165. Lefrère, F. *et al.* First experience of autologous peripheral blood stem cell

- mobilization with biosimilar granulocyte colony- stimulating factor. *Adv. Ther.* **28**, 304–310 (2011).
166. Carrión, R., Serrano, D., Gómez-Pineda, A. & Díez-Martín, J. L. A randomised study of 10 µg/kg/day (single dose) vs 2 × 5 µg/kg/day (split dose) G-CSF as stem cell mobilisation regimen in high-risk breast cancer patients. *Bone Marrow Transplant.* **32**, 563–567 (2003).
 167. National Institutes of Health National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.02: Sept. 15, 2009).
 168. WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. (2008). at <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/index.html>
 169. Gratwohl, A. *et al.* Change in stem cell source for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in Europe: a report of the EBMT activity survey 2003. *Bone Marrow Transplant.* **36**, 575–590 (2005).
 170. Welte, K. *et al.* Purification and biochemical characterization of human pluripotent hematopoietic colony-stimulating factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **82**, 1526–1530 (1985).
 171. Bensinger, W., DiPersio, J. F. & McCarty, J. M. Improving stem cell mobilization strategies: future directions. *Bone Marrow Transplant.* **43**, 181–195 (2009).
 172. Fu, S. & Liesveld, J. Mobilization of hematopoietic stem cells. *Blood Rev.* **14**, 205–218 (2000).
 173. Tighe, C. C. *et al.* Granulocyte-colony stimulating factor administration to healthy individuals and persons with chronic neutropenia or cancer: an overview of safety considerations from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Bone Marrow Transplant.* **40**, 185–192 (2007).
 174. Velasquez, W. S. *et al.* ESHAP--an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. *J. Clin. Oncol.* **12**, 1169–1176 (1994).
 175. Schellekens, H. & Moors, E. Clinical comparability and European biosimilar regulations. *Nat. Biotechnol.* **28**, 28–31 (2010).
 176. Gascon, P. *et al.* Development of a new G-CSF product based on biosimilarity assessment. *Ann. Oncol.* **21**, 1419–1429 (2010).
 177. Engert, A. *et al.* Incidence of Febrile Neutropenia and Myelotoxicity of Chemotherapy: A Meta-Analysis of Biosimilar G-CSF Studies in Breast Cancer, Lung Cancer, and Non-Hodgkin's Lymphoma. *Onkologie* **32**, 599–604 (2009).
 178. Pavone, V. *et al.* Poor mobilization is an independent prognostic factor in patients with malignant lymphomas treated by peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* **37**, 719–724 (2006).
 179. Pusic, I. *et al.* Impact of Mobilization and Remobilization Strategies on Achieving Sufficient Stem Cell Yields for Autologous Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **14**, 1045–1056 (2008).
 180. Kuittinen, T., Nousiainen, T., Halonen, P., Mahlamäki, E. & Jantunen, E. Prediction of mobilisation failure in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* **33**, 907–912 (2004).
 181. Popat, U. *et al.* Impairment of Filgrastim-Induced Stem Cell Mobilization after Prior Lenalidomide in Patients with Multiple Myeloma. *Biol. Blood Marrow*

Transplant. **15**, 718–723 (2009).

182. Milone, G. *et al.* G-CSF Alone vs cyclophosphamide plus G-CSF in PBPC mobilization of patients with lymphoma: results depend on degree of previous pretreatment. *Bone Marrow Transplant.* **31**, 747–754 (2003).

183. Brinks, V. *et al.* Quality of Original and Biosimilar Epoetin Products. *Pharm. Res.* **28**, 386–393 (2011).

184. European Generic medicines Association. The future of pharmaceuticals: generic medicines enhancing pharmaceutical competition and ensuring healthcare sustainability issues [homepage of the Internet]. 2007. [cited 2013 May 24]. Available from: http://198.170.119.137/doc/ega_FuturePharmaceuticals.pdf.

ANEXOS

10 ANEXOS

10.1 Dictamen del Comité de Ética de la Investigación Clínica (CEIC)



Hospital General Universitario
Gregorio Marañón

Comunidad de Madrid



DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D. Fernando Díaz Otero, Secretario del COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN

CERTIFICA

Que se ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio posautorización EPA-OD:

Código FIBHGM-EONC002-2012

TÍTULO: "Estudio unicéntrico, exploratorio, observacional según práctica clínica en la actividad movilizadora del uso de biosimilares de factores estimulantes de colonias de granulocitos en pacientes con linfoma y mieloma que hayan sido candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos"

Protocolo versión 1.0 de 11 enero de 2013. Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado versión 1.0 de 11 enero de 2013

Promotor: Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Gregorio Marañón

y considera que :

- El ensayo se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero y las normas que lo desarrollan, y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Además, el citado CEIC cumple las normas de BPC (CPMP / ICH / 135 / 95).

Este CEIC actuando como comité evaluador, acepta que dicho estudio sea realizado por el investigador principal que se relaciona a continuación:

Dr. Javier Anguita Velasco / Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Lo que firmo en Madrid, a 04 de marzo de 2013

Fdo.: Dr. Fernando Díaz Otero

34/13

C/ Dr. Esquerdo 46. Pabellón de Gobierno, Planta baja. 28007 Madrid
e-mail: hrgm@salud.madrid.net Tel. 91 546 7007 - Fax: 91 470 8166

10.2 Resolución de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios



ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D. JAVIER ANGUITA VELASCO

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **23 de enero** de **2013**, por **D. JAVIER ANGUITA VELASCO**, para la clasificación del estudio titulado **"Estudio exploratorio, observacional según práctica clínica en la actividad movilizadora del uso de biosimilares de factores estimulantes de colonias de granulocitos en pacientes con linfoma y mieloma que hayan sido candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos"**, con código **FIB-FIL-2013-01** y cuyo promotor es **FUNDACION PARA LA INVESTIGACION BIOMEDICA DEL HOSPITAL GREGORIO MARAÑON**, se emite resolución.

La Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como **"Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo"** (abreviado como EPA-OD).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)⁽²⁾. No obstante, salvo que haya sido presentada para la clasificación del estudio, el promotor deberá remitir a la AEMPS ⁽³⁾ la siguiente documentación antes del inicio del estudio:

- Protocolo completo (una copia en papel y otra en formato electrónico), incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.

INFORMACIÓN
farmaco@exma.es

RECIBIDO, 1 DE FEBRERO
2013 14:50

10.3 Cuaderno de recogida de datos (CRD)

Características demográficas y clínicas

- Código Paciente (Código registro en Webtph):
- Fecha:
- Edad:
- Sexo: Hombre/Mujer
- Peso:
- Diagnóstico:

Linfoma		Mieloma Múltiple	
BDCG		IgG	
Hodgkin		Bence Jones	
Burkitt		Otro:	
Folicular			
Linfoma T			
Otro:			

Tratamiento recibido antes de la movilización (línea, esquema y ciclos)

1ª línea		Si/No/Descripción tratamiento alternativo	Número Ciclos
	CHOP +/-R		
	ABVD		
	Burkimab		
	HyperCVAD		
	PAD		
	Lenalidomida/Dexametasona		
	Otro, describir:		
2ª línea			
	ESHAP		
	ICE		
	HyperCVAD BEACOPP		
	Lenalidomida/Dexametasona		
	DCEP		
	DTPACE		
	Otro, describir:		
3ª línea			
	Describir		

Situación de la enfermedad pre-movilización

Situación de la enfermedad	Si/No
Enfermedad estable	
RP	
Recaída quimiosensible	
CR1	
CR>1	

Movilización

Esquema terapéutico	Si/No/ Descripción
G-CSF	
DCEP+G-CSF	
ESHAP +/-R + G-CSF	
GENOXAL 1.5 g/m2+G	
Otro, Describir	

- Fecha 1ª dosis G-CSF:
- Fecha última dosis:
- Dosis total administrada (µg):
- Si uso de plerixafor, nº dosis administradas:

Procedimiento y producto de colecta

Colecta Prevista teórica	Colecta 1	Colecta 2	Colecta 3	Colecta 3
Fecha inicio previsto colecta:	Fecha colecta_1:	Fecha colecta_2:	Fecha colecta_3:	Fecha colecta_3:
Leucocitos precolecta:	Leucos precolecta:	Leucos precolecta:	Leucos precolecta:	Leucos precolecta:
Plaquetas precolecta:	Plaquetas precolecta:	Plaquetas precolecta:	Plaquetas precolecta:	Plaquetas precolecta:
CD34+ precolecta:	CD34+ precolecta:	CD34+ precolecta:	CD34+ precolecta:	CD34+ precolecta:
	Volemia procesada	Volemia procesada	Volemia procesada	Volemia procesada
	Volumen producto	Volumen producto	Volumen producto	Volumen producto
	Leucos producto	Leucos producto	Leucos producto	Leucos producto
	CD34+ producto	CD34+ producto	CD34+ producto	CD34+ producto
	CFUs producto	CFUs producto	CFUs producto	CFUs producto

Seguimiento

TPH tras el 1er intento movilización:

- SI
Fecha
Día predimiento PNN/Plaq:
- No
Causa

Tolerancia del procedimiento movilización

Sintomatología	Gradación
Dolor óseo/mialgias	
Cefalea	
Astenia	
Nauseas/vómitos	
Insomnio	
Sudoración	
Fiebre	
Otros	

Escala de gradación de la toxicidad: 0 (Ausencia); 1 Leve: mínimas molestias, no precisa tratamiento sintomático; 2 Moderado: dolor leve que requiere tratamiento sintomático una vez al día; 3 Severo, requiere tratamiento sintomático dos o más veces al día; 4 Intolerable, fuerte a pesar del tratamiento sintomático.

Carrión R *et al.* A randomised study of 10 µg/kg/day (single dose) vs 2 × 5 µg/kg/day (split dose) G-CSF as stem cell mobilisation regimen in high-risk breast cancer patients. *Bone Marrow Transplantation* 2003;32:563–7

Acontecimientos adversos significativos

Tipo de AE	Gravedad	Relación con el tratamiento con G-CSF

Observaciones:

Carlos Javier Anguita Velasco

Madrid, octubre de 2013